

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :  C07D 473/06, A61K 31/52		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54331  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02458			WEISER, Thomas [DE/DE]; Sommer-Winter-Hohl 8b, D-55268 Nieder-Olm (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 13. April 1999 (13.04.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 16 857.8 16. April 1998 (16.04.98) DE			(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim (DE).			Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.</i>
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BLECH, Stefan [DE/DE]; Magdeburger Strasse 38, D-55218 Ingelheim (DE). CARTER, Adrian [DE/DE]; Pfarrer-Heberer-Strasse 34a, D-55411 Bingen (DE). GAIDA, Wolfram [DE/DE]; Selztalstrasse 77b, D-55218 Ingelheim (DE). GATH, Ursula [DE/DE]; Cappengerger Strasse 50, D-44534 Lünen (DE). HOFFMANN, Matthias [DE/DE]; Stiegelgasse 19, D-55218 Ingelheim (DE). KUEFNER-MUEHL, Ulrike [DE/DE]; Brüder-Grimm-Strasse 37d, D-55218 Ingelheim (DE). LEHR, Erich [DE/DE]; In der Toffel 5, D-55425 Waldalgesheim (DE). MIERAU, Joachim [DE/DE]; An den Weiden 3, D-55127 Mainz 33 (DE). POHL, Gerald [DE/DE]; Im Weiher 8, D-55435 Gau-Algesheim (DE).			
(54) Title: NOVEL ASYMMETRICALLY SUBSTITUTED XANTHINE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR USE AS MEDICAMENTS WITH AN ADENOSINE-ANTAGONISTIC EFFECT			
(54) Bezeichnung: NEUE UNSYMMETRISCH SUBSTITUIERTE XANTHIN-DERivate, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL MIT ADENOSINANTAGONISTISCHER WIRKUNG			
<p style="text-align: center;">(I)</p>			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to novel asymmetrically substituted xanthine derivatives of general formula (I), to methods for producing them and to their use as medicaments with an adenosine-antagonistic effect. The broken line between the nitrogen atoms of the general formula (I) indicates the existence of a double bond in one of two possible positions so that the radicals R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> cannot be present at the same time. R<sup>1</sup> cannot have the meaning of R<sup>2</sup> at the same time. The radicals R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are defined as follows: R<sup>1</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkinyl; R<sup>2</sup> is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkinyl radical which is substituted by -OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; R<sup>2</sup> is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkinyl radical which is substituted by a C-bonded 5 or 6-membered heterocyclic ring which may contain 1, 2, 3 or 4 heteroatoms selected from the following group: oxygen, nitrogen or sulphur; and may optionally be substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or benzyl; R<sup>3</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl which can be substituted by OH or optionally, norbornanyl, norbornenyl, adamantyl or noradamantyl substituted by methyl or OH and R<sup>4</sup> or R<sup>5</sup> is hydrogen, benzyl or benzyl substituted once, twice or three times by methoxy. R<sup>6</sup> can mean hydrogen, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl which may be substituted by -OR<sup>9</sup> or -OCOR<sup>9</sup>, R<sup>7</sup> can mean hydrogen, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, -COR<sup>9</sup> or -COOR<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> can mean hydrogen, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, -COR<sup>9</sup> or -COOR<sup>9</sup> or R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> can form a 5 or 6-membered ring together with the nitrogen, whereby said ring may contain oxygen or nitrogen as a further heteroatom and may optionally be substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or benzyl; and R<sup>9</sup> can mean hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and their mixtures, and optionally in the form of their pharmacologically safe acid addition salts.</p>			

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue unsymmetrisch substituierte Xanthin-Derivate der allgemeinen Formel (I). Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung, wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, so daß die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig vorhanden sein können und worin R<sup>1</sup> nicht gleichzeitig die Bedeutung von R<sup>2</sup> aufweisen kann und die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie folgt definiert sind: R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl; R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch -OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist; R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch einen C-verknüpften 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann; R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl; R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl; R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiert sein kann; R<sup>7</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup> oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann; R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

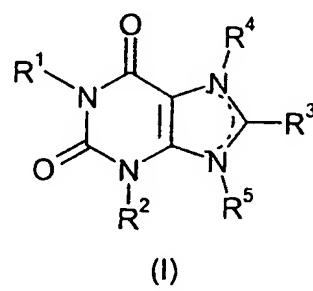
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

NEUE UNSYMMETRISCH SUBSTITUIERTE XANTHIN-DERivate, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG  
UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL MIT ADENOSINANTAGONISTISCHER WIRKUNG

Die Erfindung betrifft neue unsymmetrisch substituierte Xanthin-Derivate, Verfahren  
zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als  
Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung.

Die neuen Xanthin-Derivate besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I)



wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig vorhanden sein können und

15

worin R<sup>1</sup> nicht gleichzeitig die Bedeutung von R<sup>2</sup> aufweisen kann und die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie folgt definiert sind:

20

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyll;

25

R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyll-Rest, der durch -OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist;

30

R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyll-Rest, der durch einen C-verknüpften 5 oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

35

R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiert sein kann;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>

10 oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl  
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

25 R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Allyl oder Propargyl;

R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch -OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist;

R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

30 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

5 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;

10 R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiert sein kann;

15 R<sup>7</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>;

20 R<sup>8</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>

oder

25 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

30 R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl  
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

35 R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

40 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist;

45 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

15 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

20 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;

25 R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiert sein kann;

30 R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>;

35 R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>

oder

40 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

45 R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

50 Bevorzugt sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

55 R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

60 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist;

65 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

10 R<sup>3</sup> ein iso-Butyl- oder tert.-Butyl-Rest, Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

15 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff;

20 R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiert sein kann;

25 R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>;

30 R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>

oder

35 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

40 R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl  
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

45 Von Bedeutung sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

50 R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Propyl;

55 R<sup>2</sup> ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Rest, der durch -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist;

60 R<sup>2</sup> ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Rest, der durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält;

65 R<sup>3</sup> tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

70 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff;

6

R<sup>6</sup> gegebenenfalls durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiertes Methyl, Ethyl oder Propyl;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR<sup>9</sup>;

5

R<sup>8</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR<sup>9</sup>

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6  
10 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff  
enthalten und gegebenenfalls durch Methyl oder Benzyl substituiert sein  
kann;

R<sup>9</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl

15 bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer  
Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie  
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen  
Säureadditionssalze.

20 Von Bedeutung sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R<sup>1</sup> Propyl;

R<sup>2</sup> ein Methyl-, Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sup>9</sup>,  
25 -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sup>9</sup>,  
-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Pyridyl oder  
Pyrimidyl substituiert ist;

R<sup>3</sup> tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

30

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR<sup>9</sup>;

35 R<sup>8</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR<sup>9</sup>

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen Piperidinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl-Ring, der gegebenenfalls durch Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

5 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl;  
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

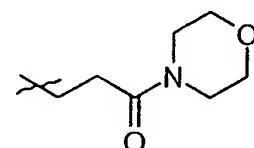
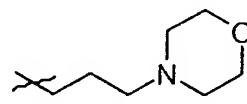
10

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

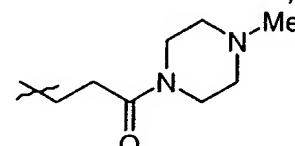
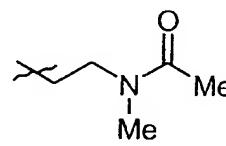
15 R<sup>1</sup> Propyl;

R<sup>2</sup> ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe

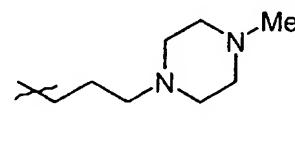
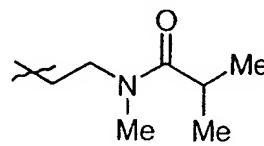
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAc,



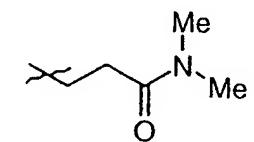
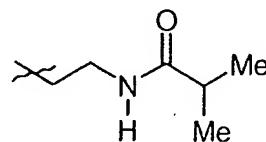
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH,



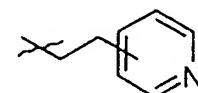
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>,



-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHAc,



oder



R<sup>3</sup> tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

20

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff,

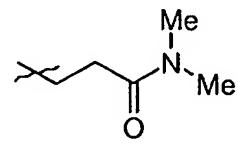
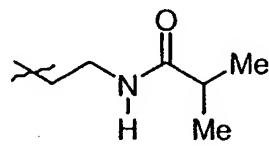
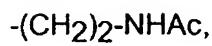
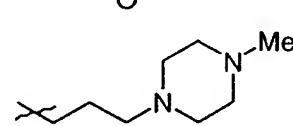
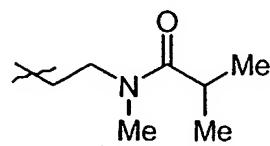
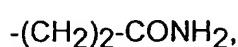
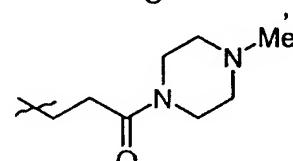
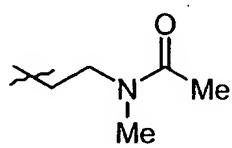
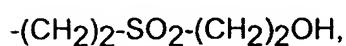
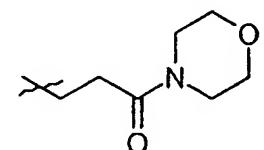
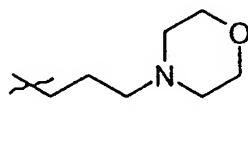
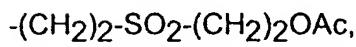
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

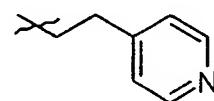
Von besonderer Bedeutung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

10  $R^1$  Propyl;

$R^2$  ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe



oder



$R^3$  tert.-Butyl, Norbornanyl oder Noradamantyl;

15  $R^4$  oder  $R^5$  Wasserstoff,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

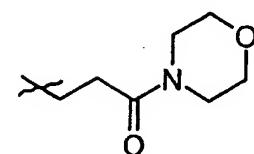
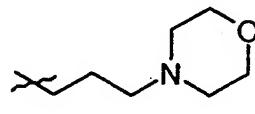
20

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Xanthine der allgemeinen Formel (I), worin

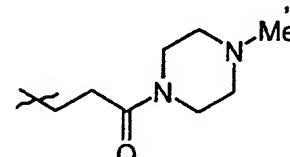
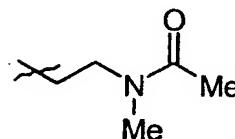
5 R<sup>1</sup> Propyl;

R<sup>2</sup> ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe

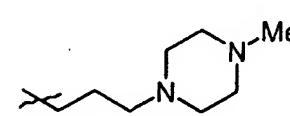
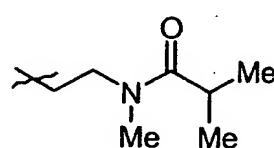
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAc,



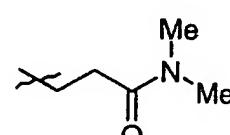
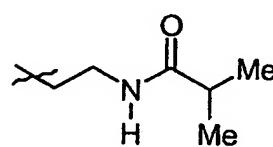
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH,



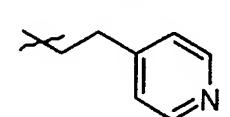
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>,



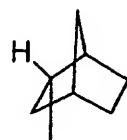
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHAc,



oder



10 R<sup>3</sup> tert.-Butyl, ein Rest der Formel



( $\equiv$ 1(R)-2-endo-Norbornan-2-yl)

oder ein Rest der Formel



( $\equiv$ 1-Noradamantyl);

15

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

Von besonderem Interesse sind ferner die folgenden Xanthinderivate:

- 3-(2-(2-Acetyloxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-(2-Hydroxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 10 - 3-(2-Acetamidoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(3-(N-Morpholino)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-(2-Acetyloxyethyl)sulfonylethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(2-hydroxyethyl)sulfonylethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 15 - 8-(tert.-Butyl)-3-(2-carbamoylethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-Acetamidoethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-methyl-acetamido)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-isopropionyl-N-methyl-amino)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 20 - 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-isopropionyl-amino)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-morpholinocarbonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl-carbonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N,N-dimethylaminocarbonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 8-(tert.-Butyl)-1-n-propyl-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-xanthin;
- 25 - 8-(tert.-Butyl)-3-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-(2-Acetyloxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1(R)-2-*endo*-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(2-(2-Hydroxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1(R)-2-*endo*-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;
- 30 - 3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1(R)-2-*endo*-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;
- 3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)-8-(1(R)-2-*endo*-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden

- 35 verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1bis 6 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen, betrachtet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl oder Neopentyl.

Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy,

Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH,

5 -COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine

10 Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit

15 sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl.

20 Als Alkinylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkinylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Substituierte Alkinylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit

25 sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl.

30 Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> werden genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, Piperazin, und Piperidin, wobei  
35 die genannten Heterocyclen auch durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl, oder wie in den Definitionen angegeben substituiert sein können.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon,  $\gamma$ -Butyrolacton,  $\alpha$ -Pyran,  $\gamma$ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen,

5 Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben substituiert sein kann.

10

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß unsymmetrisch substituierte Xanthine der allgemeinen Formel (I) bei hoher Affinität zu Adenosin-Rezeptoren eine

15 ausgesprochen große Selektivität aufweisen.

Adenosin-Antagonisten können in den Fällen eine therapeutisch nutzbare Wirkung entfalten, in denen Krankheiten oder pathologische Situationen mit einer Aktivierung von Adenosin-Rezeptoren verbunden sind.

20

Adenosin ist ein endogener Neuromodulator mit überwiegend hemmenden (inhibitorischen) Wirkungen im ZNS, im Herzen, in den Nieren und anderen Organen. Die Effekte von Adenosin werden über mindestens drei Rezeptor-Subtypen vermittelt: Adenosin A<sub>1</sub>-, A<sub>2</sub>- und A<sub>3</sub>- Rezeptoren.

25

Im ZNS entfaltet Adenosin inhibitorische Wirkungen vorwiegend über die Aktivierung von A<sub>1</sub>-Rezeptoren: praesynaptisch durch Hemmung der synaptischen Übertragung (Hemmung der Freisetzung von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Dopamin,  $\alpha$ -Noradrenalin, Serotonin, Glutamat u.a.), postsynaptisch durch Hemmung der neuronalen Aktivität.

A<sub>1</sub>-Antagonisten heben die inhibitorischen Wirkungen von Adenosin auf und fördern die neuronale Transmission und die neuronale Aktivität.

35 A<sub>1</sub> Antagonisten sind deshalb von großem Interesse für die Therapie zentralnervöser degenerativer Erkrankungen wie senile Demenz vom Morbus Alzheimer Typ (SDAT) und altersassoziierte Störungen der Gedächtnis- und Lernleistungen.

Die Krankheit umfaßt neben der Vergeßlichkeit in der milden Form und der völligen Hilflosigkeit und absoluten Pflegebedürftigkeit bei der schwersten Form eine Reihe anderer Begleitsymptome wie Schlafstörungen, Motor-Koordinationsstörungen bis zum Bild eines Morbus Parkinson, ferner eine erhöhte Affektabilität sowie auch 5 depressive Symptome. Die Krankheit ist progradient und kann zum Tode führen. Die bisherige Therapie ist unbefriedigend. Spezifische Therapeutika fehlen bis jetzt vollständig. Therapieversuche mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren zeigen nur bei einem geringen Teil der Patienten eine Wirkung, sind jedoch mit einer hohen Nebenwirkungsrate verbunden.

10

Die Pathophysiologie des M. Alzheimer und SDAT ist charakterisiert durch eine schwere Beeinträchtigung des cholinergen Systems, jedoch sind auch andere Transmittersysteme betroffen. Durch den Verlust praesynaptischer cholinriger und anderer Neurone und der daraus resultierenden mangelnden Bereitstellung von 15 Neurotransmittern ist die neuronale Übertragung und die neuronale Aktivität in den für Lernen und Gedächtnis essentiellen Hirnarealen empfindlich vermindert.

Selektive Adenosin A<sub>1</sub>-Rezeptor Antagonisten fördern die neuronale Transmission durch vermehrte Bereitstellung von Neurotransmittern, erhöhen die Erregbarkeit 20 postsynaptischer Neurone und können damit der Krankheit symptomatisch entgegenwirken.

Die hohe Rezeptoraffinität und -Selektivität einiger der beanspruchten Verbindungen sollte es erlauben, M. Alzheimer und SDAT mit niedrigen Dosen zu therapieren, so 25 daß kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, die nicht auf die Blockade von A<sub>1</sub>-Rezeptoren zurückzuführen sind.

Eine weitere Indikation für zentralwirksame Adenosin-A<sub>1</sub>-Antagonisten ist die 30 Depression. Der Therapieerfolg antidepressiver Substanzen scheint mit einer Aufregulation von A<sub>1</sub>-Rezeptoren verbunden zu sein. A<sub>1</sub>-Antagonisten können zur Aufregulierung von Adenosin-A<sub>1</sub>-Rezeptoren führen und somit einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von depressiven Patienten bieten.

Weitere Einsatzgebiete insbesondere für A<sub>2</sub>-selektive Adenosinantagonisten sind 35 neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson und darüber hinaus die Migräne. Adenosin hemmt die Freisetzung von Dopamin aus zentralen synaptischen Endigungen durch Interaktionen mit Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren. A<sub>2</sub> Antagonisten steigern die Freisetzung und die Verfügbarkeit von Dopamin und bieten damit ein neues therapeutisches Prinzip zur Behandlung des M. Parkinson.

Bei der Migräne scheint eine über A<sub>2</sub>-Rezeptoren medierte Vasodilatation cerebraler Gefäße mitbeteiligt zu sein. Selektive A<sub>2</sub>-Antagonisten hemmen die Vasodilatation und können somit nützlich zur Behandlung der Migräne sein.

5

Auch zur Therapie peripherer Indikationen können Adenosinantagonisten Verwendung finden.

Beispielsweise kann die Aktivierung von A<sub>1</sub>-Rezeptoren in der Lunge zu einer 10 Bronchokonstriktion führen. Selektive Adenosin A<sub>1</sub>-Antagonisten relaxieren die tracheale glatte Muskulatur, bewirken eine Bronchodilatation und können dadurch als Antiasthmatika nützlich sein.

Über die Aktivierung von A<sub>2</sub>-Rezeptoren kann Adenosin unter anderem eine 15 respiratorische Depression und Atemstillstand hervorrufen. A<sub>2</sub>-Antagonisten bewirken eine respiratorische Stimulation. Beispielsweise werden Adenosin-Antagonisten (Theophyllin) zur Behandlung der Atemnot und zur Vorbeugung des "plötzlichen Kindstodes" bei Frühgebürtigen eingesetzt.

20 Wichtige Therapiefelder für Adenosin-Antagonisten sind ferner kardiovaskuläre Erkrankungen und Nierenerkrankungen.

Am Herzen entfaltet Adenosin über die Aktivierung von A<sub>1</sub>-Rezeptoren eine 25 Hemmung der elektrischen und kontraktile Aktivität. Verbunden mit einer über A<sub>2</sub>-Rezeptoren medierten koronaren Vasodilatation wirkt Adenosin negativ chronotrop-, inotrop,-dromotrop, -bathmotrop, bradykard und erniedrigt das Herzminutenvolumen.

\* Adenosin A<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten vermögen durch Ischämie und nachfolgende 30 Reperfusion bedingte Schädigungen am Herzen und an der Lunge zu verhindern. Deshalb könnten Adenosinantagonisten zur Prävention oder frühen Behandlung von Ischämie-Reperfusions bedingten Schädigungen des Herzen z.B. nach coronar Bypass-Chirurgie, Herztransplantation, Angioplastie oder thrombolytischer Therapie des Herzens und ähnlicher Eingriffe eingesetzt werden. Entsprechendes gilt für die 35 Lunge.

An den Nieren bewirkt die Aktivierung von A<sub>1</sub>-Rezeptoren eine Vasokonstriktion afferenter Arteriolen und dadurch bedingt einen Abfall des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtration.

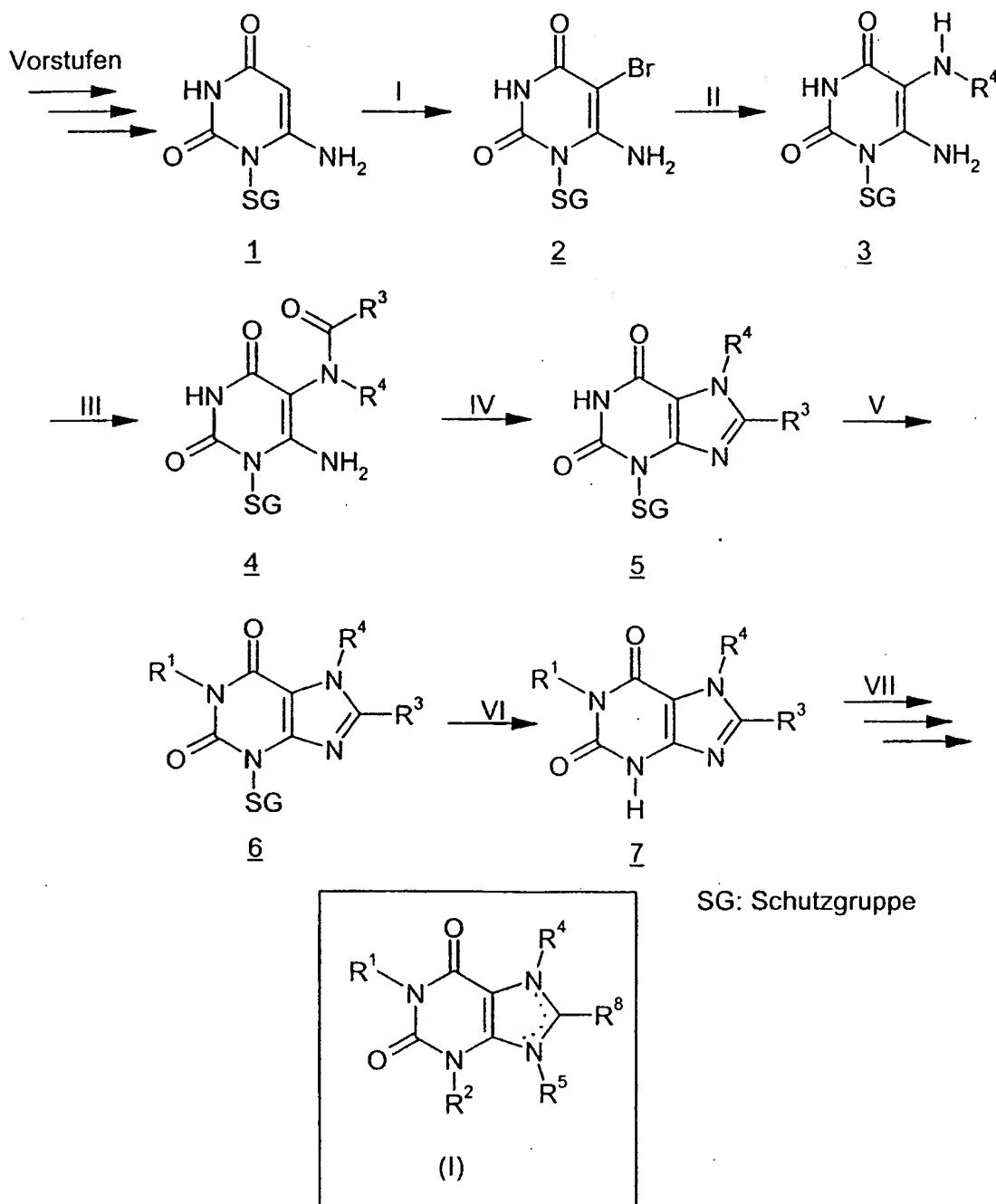
A<sub>1</sub> Antagonisten wirken an der Niere wie starke kaliumsparende Diuretika und

- 5 können somit zur Nierenprotektion sowie zur Behandlung von Oedemen, Niereninsuffizienz und akutem Nierenversagen eingesetzt werden.

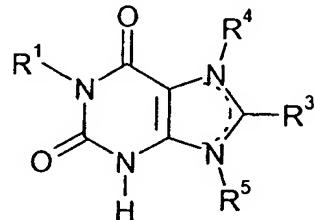
Aufgrund des Adenosin-Antagonismus am Herzen und der diuretischen Wirkung können A<sub>1</sub>-Antagonisten bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen

- 10 therapeutisch wirksam eingesetzt werden wie z.B. bei Herzinsuffizienz, Arrhytmien (Bradyarrhytmien) assoziiert mit Hypoxie oder Ischämie, Überleitungsstörungen, Hypertonie, Ascites bei Leberversagen (hepato-renales Syndrom) und als Analgetikum bei Durchblutungsstörungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Analogieverfahren hergestellt werden. Eine allgemeine Synthesestrategie ist in Schema 1 dargestellt.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind beispielsweise dadurch erhältlich, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I')



(I')

5

worin

die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig vorhanden sein können und

10

worin

die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> wie im einleitenden Teil der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert sind und

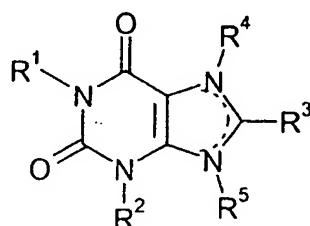
15

worin

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten,

durch Umsetzung mit einem Elektrophil unter basischen, neutralen oder unter 20 katalytischen Bedingungen entweder

a) direkt in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)



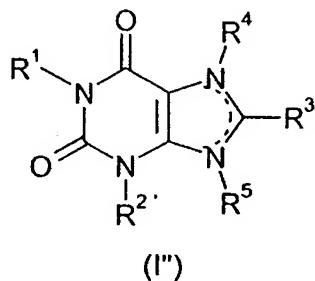
(I)

25

worin die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie im einleitenden Teil der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert sind und worin R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten, überführt und anschließend die Benzyl- bzw. die Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl-Gruppe unter 30 hydrogenolytischen Bedingungen entfernt;

oder

b) zunächst in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I'')



5

worin die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> wie im einleitenden Teil der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert sind,

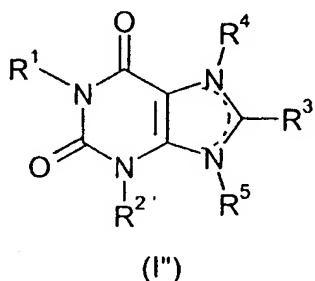
10        worin R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten und

worin

15        R<sup>2</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest steht, der durch CN, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, -O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> oder -O-SO<sub>2</sub>-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>3</sub> substituiert ist,

überführt, und diese anschließend durch Analogieverfahren in die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umwandelt.

20        Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die als Intermediate bei der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) Verwendung findenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I'')



25        wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I'') die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig vorhanden sein können,

30        worin die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> wie im einleitenden Teil der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert sind und worin

19

R<sup>2'</sup> Wasserstoff oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch CN, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, -O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> oder -O-SO<sub>2</sub>-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>3</sub> substituiert ist;

5 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze zur Herstellung von Wirkstoffen der allgemeinen Formel (I).

10

Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner die als Intermediate bei der Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) Verwendung findenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I''), worin

15 R<sup>2'</sup> Wasserstoff oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Rest, der durch CN, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, -O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> oder -O-SO<sub>2</sub>-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>3</sub> substituiert ist;

20 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze zur Herstellung von Wirkstoffen der allgemeinen Formel (I).

25

Wesentliche Unterschiede der erfindungsgemäßen Vorgehensweise zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gegenüber den aus dem Stand der Technik bereits bekannten Verfahren werden im folgenden experimentellen Teil anhand wichtiger Schlüsselschritte detaillierter erläutert.

5

Über aus dem Stand der Technik bekannte Verfahren sind die für die erfindungsgemäßen Herstellverfahren als Ausgangsverbindungen dienenden 6-Aminouracile 1 zugänglich. Dabei ist die als "SG" bezeichnete Schutzgruppe in Position 1 des Aminouracils im Prinzip frei wählbar. Wesentlich für die Wahl der 10 Schutzgruppe ist ihre Stabilität unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen der gemäß Schema 1 zu durchlaufenden Verfahrensschritte. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von basenstabilen Schutzgruppen. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von selektiv im sauren Medium abspaltbaren Schutzgruppen, wie beispielsweise Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl- 15 Schutzgruppen. Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der para-Methoxybenzylschutzgruppe. Ein Verfahren zur Herstellung von 6-Amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil ist der WO 94/03456 zu entnehmen.

**Stufe I:**

20 Die 6-Aminouracile 1 lassen sich durch Umsetzung mit einem Bromierungsmittel selektiv in die 6-Amino-5-bromuracile 2 überführen (Schema 1). Als Bromierungsmittel kommen gängige, im Handel erhältliche, Bromierungreagenzien in Betracht. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von  $\text{Br}_2$ . Zur Umsetzung werden die Aminouracile 1 in einem organischen Lösemittel oder Wasser, bevorzugt 25 in einem polaren organischen Lösemittel, besonders bevorzugt in Methanol, gelöst und unter Röhren und basischen Reaktionsbedingungen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +20°C, bevorzugt zwischen -10°C und 15°C, besonders bevorzugt bei 5-10°C, langsam mit dem zuvor genannten Bromierungsmittel versetzt. Bei konstanter Temperatur wird bis zum vollständigen 30 Umsatz (0,5 bis 4 Stunden, bevorzugt 2 Stunden) gerührt und das Produkt als kristalliner Feststoff isoliert. Als Base kommen erfindungsgemäß Alkali- und Erdalkali-carbonate oder -hydrogencarbonate in Betracht. Bevorzugt sind die Carbonate und Hydrogencarbonate des Natriums, besonders bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

35

**Stufe II:**

Die Diaminouracile 3 werden durch Umsetzung der 6-Amino-5-bromuracile 2 mit dem entsprechenden Amin zugänglich (Schema 1). Als Amine sind sekundäre oder primäre Amine einsetzbar. Die Verwendung von primären Aminen ist allerdings im

Hinblick auf den weiteren Syntheseplan gemäß Schema 1 bevorzugt. Je nach Amin sind die Umsetzungen mit oder ohne ein inertes organisches Lösemittel durchführbar. Falls ein Lösemittel verwendet wird, sind erfindungsgemäß bevorzugt Tetrahydrofuran, Ethanol oder auch Dimethylformamid. Die Umsetzung erfolgt

5 entweder bei erhöhter Temperatur oder bei Raumtemperatur. Die Wahl der Reaktionstemperatur ist vom eingesetzten Lösemittel, falls verwendet, und/oder vom eingesetzten Amin abhängig. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Reaktion einleitend in einem Temperaturbereich von 40°C bis 100°C, besonders bevorzugt zwischen 60°C und 90°C, insbesondere bevorzugt bei ca. 80°C geführt. Nach 0,5 - 6

10 Stunden, bevorzugt nach 1 - 4 Stunden, besonders bevorzugt nach etwa 2 Stunden wird auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zum vollständigen Umsatz (0,5 - 1,5 Tage, bevorzugt 14 - 18 Stunden) weitergeführt. Zur Aufarbeitung wird mit einem organischen Lösemittel, bevorzugt mit einem polaren, organischen Lösemittel, besonders bevorzugt mit Ethanol verdünnt, gegebenenfalls noch einmal aufgekocht

15 und bei Raumtemperatur filtriert. Der erhaltene Feststoff kann beispielsweise über Kristallisation weiter gereinigt werden.

### Stufe III:

Die Acylierung der Diaminouracile 3 zu den Monoacyldiaminouracilen 4 erfolgt unter

20 Verwendung aktivierter Carbonsäurederivate (Schema 1). Unter aktivierten Carbonsäurederivaten sind erfindungsgemäß bevorzugt Carbonsäureester, Carbonsäureanhydride und Carbonsäurehalogenide zu verstehen. Von den letzteren sind Carbonsäurechloride und Carbonsäurebromide bevorzugt. Die Reaktion wird in einem inerten Lösemittel oder Lösemittelgemisch in einem Temperaturbereich von -

25 20°C bis 20°C, bevorzugt zwischen -10°C und 10°C, besonders bevorzugt bei 0-5°C durchgeführt. Hierzu wird das Diaminouracil 3 im zuvor genannten Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch, bevorzugt ein polares organisches Lösemittel, besonders bevorzugt ein aprotisches Lösemittel, insbesondere ein Halogenkohlenwasserstoff

30 wie beispielsweise Methylenechlorid oder Chloroform, gegebenenfalls in Kombination mit beispielsweise Dimethylformamid, aufgenommen und unter Rühren auf die zuvor definierte Temperatur gebracht. Das zuvor genannte aktivierte Carbonsäurederivat wird gegebenenfalls nach vorherigem Basenzusatz langsam zugegeben. Bei konstanter Temperatur wird 0,5 bis 6 Stunden, bevorzugt 1 bis 4 Stunden, besonders bevorzugt etwa 2 Stunden gerührt. Als Base sind erfindungsgemäß organische

35 Basen bevorzugt. Tertiäre Amine haben sich als besonders leistungsfähig erwiesen. Nach Ansäuern (beispielsweise mit wässriger HCl) wird filtriert und mit Wasser nachgewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit einem organischen Lösemittel, bevorzugt mit einem polaren Lösemittel, besonders bevorzugt mit einem Halogenkohlenwasserstoff extrahiert, getrocknet und eingeengt. Nach vollständigem

Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum werden die Verbindungen 4 als Rohprodukte erhalten und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt. Die Acylierungsposition (5- oder 6-Stellung) ist für die Folgeumsetzung unerheblich. Sie wurde daher nicht exakt bestimmt. Der Einfachheit halber werden lediglich die

5 Verbindungen 4 beschrieben, die in 5-Position acyliert wurden. Die entsprechenden 6-Acyl-Derivate sollen davon umfaßt sein.

**Stufe IV:**

Der Ringschluß zu den Xanthinderivaten 5 erfolgt ausgehend von den

10 Monoacyldiaminouracilen 4 (Schema 1). Hierzu werden die Verbindungen 4 nach Basenzusatz in einem Lösemittel über einen Zeitraum von 1 bis 12 Stunden, bevorzugt 2 bis 8 Stunden, besonders bevorzugt 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis zum vollständigen Umsatz (1-7 Tage, bevorzugt 3-4 Tage) weitergerührt. Die so erhaltene Suspension wird abgekühlt,

15 angesäuert und das Produkt 5 kristallisiert. Eine weitergehende Reinigung kann durch Umkristallisation oder Chromatographie erfolgen. Erfindungsgemäß kommen als Basen Alkali- oder Erdalkalihydroxide in Betracht. Die Hydroxide des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums sind bevorzugt. Es können gegebenenfalls auch Gemische aus den letztgenannten Basen eingesetzt werden.

20 Geeignete Lösemittel sind polare organische Lösemittel, bevorzugt Alkohole, die erfindungsgemäß auch im Gemisch mit Wasser Verwendung finden können.

**Stufe V:**

Die Einführung des Substituenten R<sup>1</sup> ausgehend von den Xanthinderivaten 5 gelingt

25 in Analogie zu literaturbekannten Verfahren (Schema 1). Hierzu werden die Verbindungen 5 unter Basenzusatz in einem inerten Lösemittel bei Raumtemperatur mit den entsprechenden Elektrophilen versetzt und bis zum vollständigen Umsatz bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei 40 bis 60 °C, oder bei Raumtemperatur gerührt. Gegebenenfalls wird weitere Base und/oder weiteres Elektrophil nachgelegt. Nach

30 Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen und sauer gestellt. Nach mehrfachem Extrahieren mit einem organischen und nicht mit Wasser mischbaren Lösemittel, bevorzugt ein Halogenkohlenwasserstoff, werden die gesammelten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

35 Das erhaltene Rohprodukt wird durch Kristallisation, Kieselgelfiltration oder Chromatographie gereinigt. Erfindungsgemäß kommen als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht. Die Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums sind bevorzugt. Geeignete inerte Lösemittel sind beispielsweise Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie

Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan. Ferner können als Base Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols zum Einsatz kommen. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium.

5 Erfnungsgemäß können ebenfalls Alkali- oder Erdalkalcarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat verwendet werden. Als Elektrophile können beispielsweise Alkylhalogenide, bevorzugt Alkylbromide und Alkyliodide, Alkylosylate, Alkylmesylate oder auch Alkyltriflate Verwendung finden.

10

**Stufe VI:**

Um breite Variationsmöglichkeiten des Substituenten in Position 3 des Xanthingrundkörpers zu gewährleisten, ist die Abspaltung der Schutzgruppe "SG" erforderlich (Schema 1). Die hierfür anzuwendenden Reaktionsbedingungen hängen 15 naturgemäß von der Beschaffenheit der Schutzgruppe sowie der Beschaffenheit der anderen Substituenten der Xanthinstruktur ab. Aufgrund der Reaktionsbedingungen in den zuvor beschriebenen Syntheseschritten ist die Verwendung einer basenstabilen Schutzgruppe bevorzugt. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von säurelabilen Schutzgruppen. Erfnungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von 20 Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl-Schutzgruppen. Besonders bevorzugt ist der Einsatz der Paramethoxybenzyl-Schutzgruppe.

**Stufe VII:**

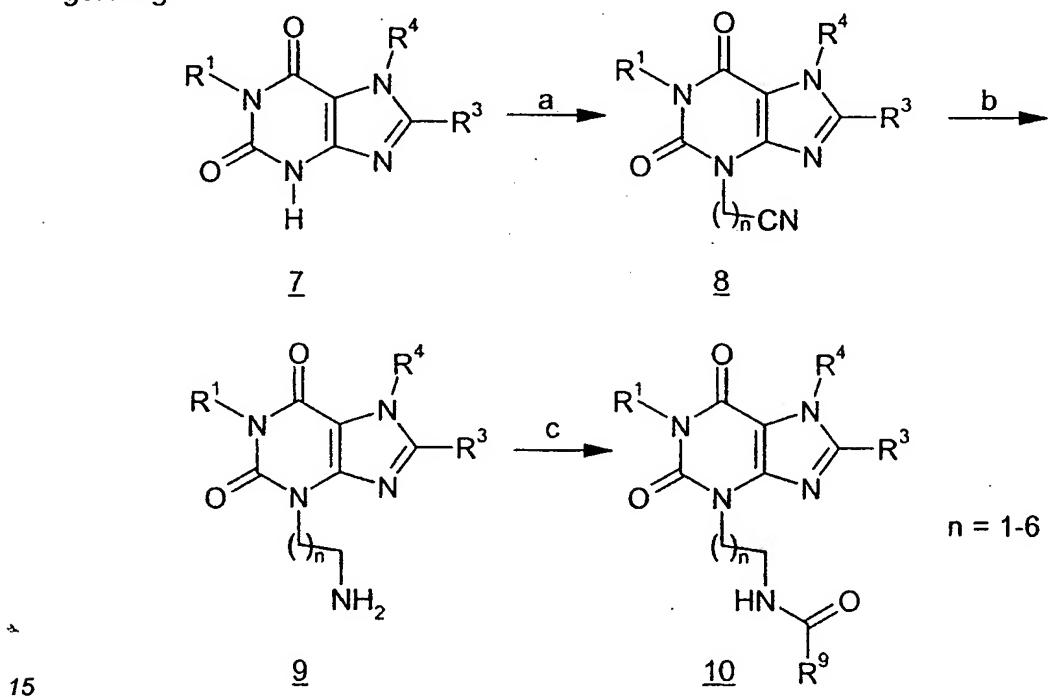
In Anlehnung an literaturbekannte Anlogieverfahren ist die Einführung 25 funktionalisierter Seitenketten  $R^2$  in Position 3 des Purinkörpers  $Z$  möglich (Schema 1). Dabei handelt es sich bevorzugt um substituierte Alkylreste. Je nach gewünschtem Endprodukt schließt sich dem Alkylierungsschritt eine weitere 30 Derivatisierung der Seitenkette  $R^2$  an. Eine Auswahl der erfungsgemäß durchführbaren Synthesestrategien wird im Folgenden exemplarisch diskutiert. Die folgenden Erläuterungen dienen der Illustration ohne die Erfindung auf deren Umfang zu beschränken.

**Stufe VII, Methodik 1.:**

Durch Einführung einer Cyanoalkylgruppe werden ausgehend von den Xanthinderivaten  $Z$  die 3-Cyanoalkylxanthine  $8$  zugänglich (Schema 2, Schritt a). Hierzu werden die NH-freien Xanthine  $Z$  in einem inerten Lösemittel, bevorzugt in einem aprotischen organischen Lösemittel, besonders bevorzugt in Dimethylformamid, gelöst und unter Rühren mit einer Base versetzt. Erfnungsgemäß kommen als Basen in erster Linie Alkali- oder Erdalkalcarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums

sowie des Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat in Betracht. Anschließend erfolgt die Zugabe des Elektrophils. Als Elektophile können beispielsweise Cyanoalkylhalogenide, bevorzugt Cyanoalkylchloride, bromide und iodide oder auch Cyanoalkylsulfate, mesylate

5 oder auch -triflate Verwendung finden. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur geführt werden und ist in der Regel nach Ablauf eines Tages vollständig. Die Wahl der Reaktionsbedingungen ist naturgemäß stark von der Reaktivität des verwendeten Elektrophils abhängig. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in einem 10 organischen und nicht mit Wasser mischbaren Lösemittel, bevorzugt ein Halogenkohlenwasserstoff, aufgenommen. Nach Extrahieren mit Wasser wird die organische Phase getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Kristallisation, Kieselgelfiltration oder Chromatographie gereinigt.



### Schema 2:

Die anschließende Reduktion der Nitrilgruppe führt zu den Aminoalkylxanthinen 9 (Schema 2, Schritt b). Sie kann unter Verwendung eines Katalysators wie 20 beispielsweise Raney-Nickel durchgeführt werden, wobei beispielsweise in Methanol, gegebenenfalls unter erhöhtem Wasserstoffdruck gearbeitet wird. Andererseits ist auch der Einsatz anderer Reduktionsmittel denkbar. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von Boranen, besonders bevorzugt ist der Einsatz des Boran-Dimethylsulfid-Komplexes. Diese Umsetzung wird in einem inerten organischen

Lösemittel, bevorzugt in einem aprotischen Lösemittel, besonders bevorzugt in einem etherischen Lösemittel bei leicht erhöhter Temperatur oder bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach vollständigem Umsatz wird das überschüssige

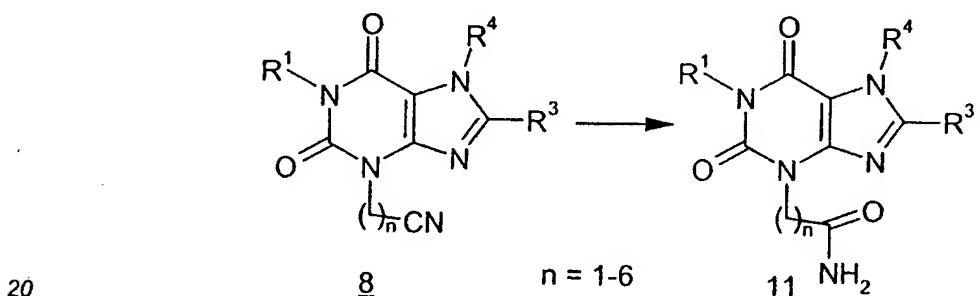
5 abdestilliert und der Rückstand in einem organischen und nicht mit Wasser  
mischbaren Lösemittel, bevorzugt in einem Halogenkohlenwasserstoff,  
aufgenommen. Nach Extrahieren mit Wasser wird die organische Phase getrocknet  
und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch  
Kristallisation, Kieselgelfiltration oder Chromatographie gereinigt.

10 Die abschließende Transformation der Amino-Derivate 9 in die weitergehend  
funktionalisierten Carbonylamino-Derivate 10 (Schema 2, Schritt c) kann wie  
beispielsweise für Stufe V beschrieben (siehe oben) erfolgen. Entsprechend sind  
beispielsweise Säureamid-, Carbamat- oder auch Harnstoff-substituierte Xanthin-  
Derivate 10 erhältlich.

15

## Stufe VII, Methodik 2:

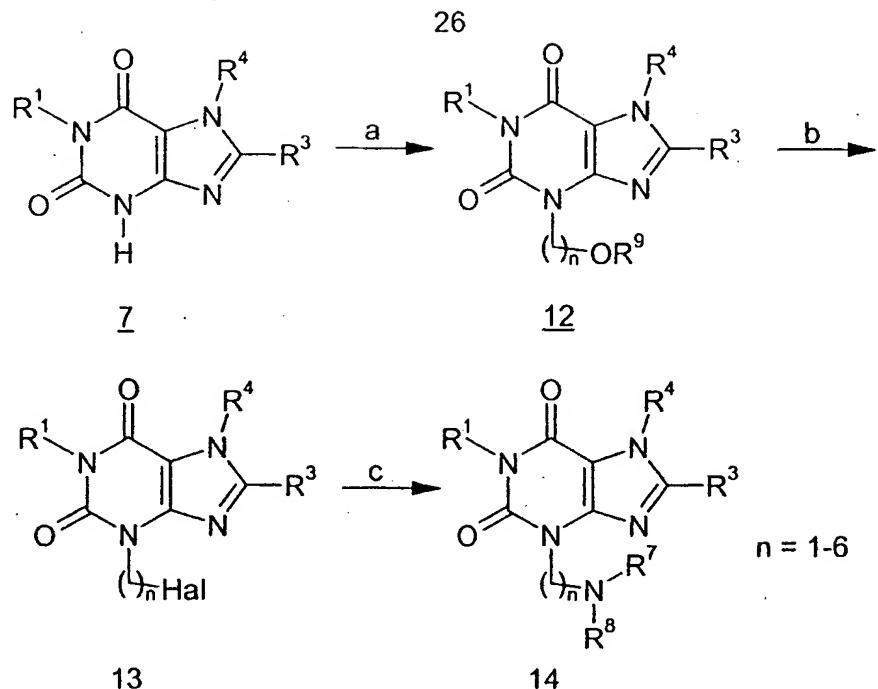
Ausgehend von den Cyanoalkylxanthinen 8 sind durch Hydrolyse ferner die Carbonsäurederivate 11 synthetisierbar (Schema 3)



### Schema 3:

#### → Stufe VII, Methodik 3:

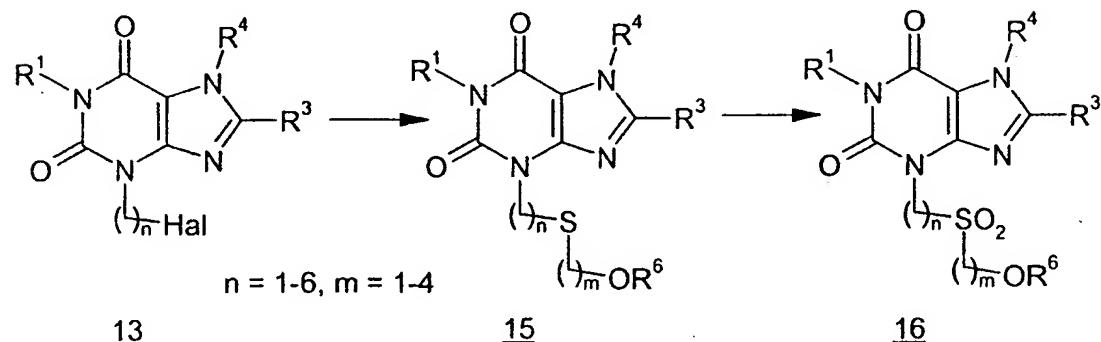
25 Durch entsprechende Wahl des Alkylierungsreagenzes lassen sich die 3-NH-freien  
 Xanthinderivate 7 in die Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkyl-substituierten Verbindungen  
12 überführen (Schema 4, Schritt a). Hierzu kann beispielsweise wie bei Stufe V  
 beschrieben (siehe oben) verfahren werden. Diese können als  
 Ausgangsverbindungen zur Darstellung der Halogenalkyl-Derivate 13 dienen, welche  
 ihrerseits als Elektrophile in der Umsetzung mit primären oder sekundären Aminen  
 30 zu den Strukturen 14 Verwendung finden können.



#### Schema 4:

## Stufe VII, Methodik 4:

5 Die Halogenalkylderivate 13 können ferner als Ausgangsverbindungen zur Darstellung der Thio-Verbindungen 15 sowie der Sulfo-Derivate 16 dienen.



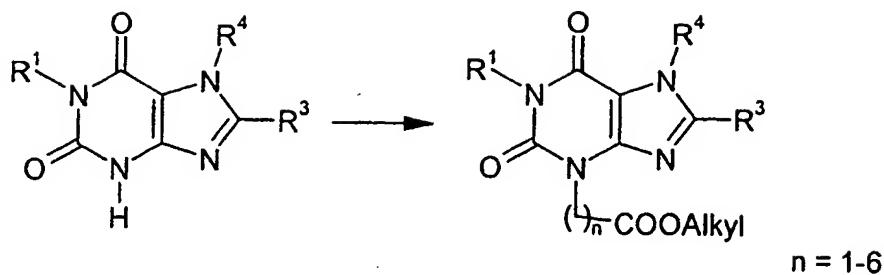
### Schema 5:

10

## Stufe VII, Methodik 5:

Durch geeignete Wahl des Alkylierungsreagenzes sind ausgehend von den Xanthinderivaten 7 auch auf direktem Wege die Carbonsäureester 17 zugänglich (Schema 6), die ihrerseits über weitergehende Derivatisierungen einen Zugang zu den entsprechenden freien Carbonsäuren, Carbonsäureamiden etc. eröffnen.

27

**Schema 6:**

Anhand der folgenden Synthesebeispiele ausgewählter, erfindungsgemäßer

5 Verbindungen soll die vorliegende Erfindung näher erläutert werden, ohne sie jedoch in Ihrem Umfang zu beschränken:

**1) Synthesebeispiele zu Stufe I:****6-Amino-5-brom-1(p-methoxybenzyl)-uracil**

10 300 g 6-Amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 1200 ml Methanol aufgenommen und mit 105 g NaHCO<sub>3</sub> versetzt. Nach Abkühlen auf 5°C werden 66 ml Brom tropfenweise unter Rühren zugesetzt. Nach vollständigem Umsatz (ca. 2 Stunden) wird die erhaltene Suspension abgesaugt, der Rückstand mit Methanol nachgewaschen (2 x 100 ml) und das Produkt in Form hellgelber Kristalle (374 g, 15 95%) isoliert (Schmp.:247°C).

**2) Synthesebeispiele zu Stufe II:****6-Amino-5-benzylamino-1(p-methoxybenzyl)-uracil**

374 g 5-Brom-6-amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden mit 1232g Benzylamin 20 unter Rühren auf 80°C erhitzt. Nach 2 Stunden wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Vervollständigung des Umsatzes weitere 16 Stunden gerührt. Die so erhaltenen Suspension wird mit 3900 ml Ethanol verdünnt, aufgekocht und nach Abkühlung filtriert. Das erhaltene Produkt wird mit kaltem Ethanol nachgewaschen (2 x 100 ml). Helle Kristalle (Schmp.:230-231°C); Ausbeute: 402 g (99%).

25

**3) Synthesebeispiele zu Stufe III:****6-Amino-5-(N-benzyl-N-pivaloyl)amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil**

53 g 6-Amino-5-benzylamino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 1100 ml Dichlormethan und 130 ml Dimethylformamid suspendiert und auf 5°C gekühlt. 30 Anschließend werden nacheinander 46,2 g Dimethylaminopyridin und 20,9 g Pivalinsäurechlorid zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei konstanter Temperatur wird mit 4N HCl (aq.) bis zu pH=1 angesäuert, filtriert und mit Wasser gewaschen.

Die wäßrige Phase des Filtrats wird mit Dichlormethan extrahiert (2 x 200 ml) und die erhaltenen organischen Phasen werden vereinigt. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO<sub>4</sub> und Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum werden 38,3 g (58 %) rohes 5-(N-Pivaloyl-N-benzyl)amino-6-amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil

5 erhalten. Eine weitergehende Reinigung des Rohprodukts ist für die Folgeumsetzung nicht erforderlich.

**6-Amino-5-(N-benzyl-N-(noradamantylcarbonyl))amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil**

16,88 g 6-Amino-5-benzylamino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 250 ml

10 Dimethylformamid suspendiert und mit 8,54 g Dimethylaminopyridin versetzt. Bei 3-5°C wird tropfenweise eine Lösung aus 14,22 g Noradamantylcarbonsäurechlorid in 32 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach 24 Stunden Rühren bei konstanter Temperatur wird die gelbliche Suspension über einen Zeitraum von 3 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend abgesaugt. Der abfiltrierte Rückstand 15 wird 2 mal mit 2 N HCl (aq.) ausgerührt (je 30 min), filtriert und mit Wasser nachgewaschen. Der verbleibende Feststoff wird 5 Stunden bei 60°C getrocknet. Eine weitergehende Reinigung der so erhaltenen weißen Kristalle (Schmp. 295-297°C) ist nicht erforderlich. Ausbeute: 20,35 g (85%).

20 **6-Amino-5-(N-benzyl-N-(1(R)-2-endo-5-Norboren-2-yl)carbonyl))amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil**

34,0 g 6-Amino-5-benzylamino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 520 ml

Dimethylformamid suspendiert und mit 17 g Dimethylaminopyridin versetzt. Bei 5-10°C wird unter Rühren eine Lösung aus 23,8 g 1(R)-2-endo-5-Norboren-2-yl-

25 carbonsäurechlorid in 50 ml Dimethylformamid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 12 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit ca. 20 ml 4N HCl (aq.) angesäuert und die erhaltene Lösung in ca. 600 ml Wasser eingerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgekühlt, abgesaugt und bei 50°C im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 39,6 g 30 (74%; exo:endo-Gemisch); Schmp.: 252-254 °C;

**4) Synthesebeispiele zu Stufe IV:**

**7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(p-methoxybenzyl)-xanthin**

53 g 5-(N-Pivaloyl-N-benzyl)amino-6-amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 704

35 ml Wasser und 355 ml Ethanol suspendiert und mit 150 ml 50%iger NaOH-Lösung (aq.) und 41 g Ca(OH)<sub>2</sub> versetzt. Die erhaltene Suspension wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit HCl-Lösung (aq., 4-6N) bis zu pH=2 angesäuert. Die Titelverbindung wird in Form gelber Kristalle isoliert (63,3 g; Schmp.: 170-172°C).

7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1-noradamantyl)-xanthin

600 mg 6-Amino-5-(N-benzyl-N-noradamantylcarbonyl-amino-1(p-methoxybenzyl)-uracil werden in 7 ml Wasser und 3,5 ml Ethanol suspendiert und mit 0,41 g Ca(OH)<sub>2</sub> und 1,5 ml NaOH-Lösung (50%-ig, aq.) versetzt. Die erhaltene Suspension wird 4 Stunden bis zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 6 ml Wasser zugegeben. Bei 15°C wird mit 11 ml 4N HCl (aq.) angesäuert. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 470 mg (81%); Schmp.: 186-188°C);

10

In analoger Weise wurde u.a. erhalten:

7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-xanthin

Zur Abtrennung des exo-Nebendiastereomers wurde das Rohprodukt mit Dichlormethan:Methanol (95:5) an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 51%.

15

**5) Synthesebeispiele zu Stufe V:**7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(p-methoxybenzyl)-1-n-propyl-xanthin

63,3 g 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(p-methoxybenzyl)-xanthin werden in 1200 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 25,3 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 20,6 ml n-Propylbromid wird 18 Stunden lang auf 50°C erwärmt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 12 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 10 ml n-Propylbromid. 6 Stunden später werden weitere 10 ml n-Propylbromid zugetropft. Nach weiteren 17 Stunden bei konstanter Temperatur wird das Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Wasser (500 ml) aufgenommen und mit 4N HCl-Lösung (aq.) bis pH 1 angesäuert. Die erhaltene Suspension wird mit 500 ml Dichlormethan versetzt, die wässrige Phase wird abgetrennt und nochmals mit Dichlormethan extrahiert (3 x 500 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt (51,4 g, 74%) kann über Kieselgelfiltration (Ethylacetat:Cyclohexan 1:1) gereinigt werden.

7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

470 mg 7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1-noradamantyl)-xanthin werden in 9 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 170 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 0,11 ml n-Propylbromid wird die gelbe Suspension 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 100 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 0,05 ml n-Propylbromid zugetropft. Nach 3 Stunden bei konstanter Temperatur wird das Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in 20 ml Dichlormethan und 10 ml Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit

Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Es verbleiben 520 mg (99%) der Titelverbindung in Form eines gelblichen Öls.

5 In analoger Weise wurde u.a. erhalten:

7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin  
Ausbeute: 99%, zähes Öl (endo:exo-Verhältnis: 93:7).

10 **6) Synthesebeispiele zu Stufe VI:**

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

30,7 g 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(p-methoxybenzyl)-1-n-propyl-xanthin werden mit 150 ml Trifluoressigsäure versetzt und 23 Stunden bei 80°C gerührt. Die erhaltene dunkle Lösung wird auf 100 ml Eis gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die

15 organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das verbleibende Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 11,1 g (49%), hellgrüne Kristalle; Schmp.: 180-182°C;

7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

20 10,2 g 7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 3,5 ml Ethanol und 95,7 ml  $H_2SO_4$  (90%-ig, aq.) aufgenommen und 20 Minuten bei 45°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf 200 g Eis gegeben und mit Dichlormethan (2 x 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Die

25 Reinigung des so erhaltenen Rohprodukts erfolgt durch Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan: Methanol 97:3).

Ausbeute: 7,1 g (90%), farbloser amorpher Feststoff;

^ In analoger Weise wurde u.a. erhalten:

30 7-Benzyl-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 90% (bezogen auf eingesetztes 7-Benzyl-3-(p-methoxybenzyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin), farbloser amorpher Feststoff.

**7.1. Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 1:**

**7.1.a. Alkylierungen**

**7-Benzyl-3-cyanomethyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin**

5 2,5 g 7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 55 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,94 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Bei Raumtemperatur erfolgt anschließend die Zugabe von 0,44 ml Chloracetonitril. Nach 1,5 Stunden Röhren bei gleichbleibender Temperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Es verbleiben 3,15 g eines gelben Öls, welches über Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3) gereinigt wird. Ausbeute: 2,64 g (96%), gelbliches Öl;

10 15 In entsprechender Art und Weise wurde u.a. erhalten:

**7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-cyanomethyl-1-n-propyl-xanthin**

Ausbeute: 73%, Öl;

**7-Benzyl-3-(2-cyanoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin**

20 1,5 g 7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,57 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Bei Raumtemperatur erfolgt anschließend die Zugabe von 0,33 ml 3-Brompropionitril. Nach beendeter Zugabe wird auf 100°C erwärmt. Die Umsetzung ist nach 16 Stunden bei 100°C vollständig und wird zur Aufarbeitung auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Es verbleiben 3,15 g eines gelben Öls, welches über Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3) gereinigt wird. Ausbeute: 1,19 g (70%), gelbliches Öl;

25 30 In entsprechender Art und Weise wurde u.a. erhalten:

**7-Benzyl-3-(2-cyanoethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin**

Ausbeute: 70%, gelbliches Öl;

35 **7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-cyanoethyl)-1-n-propyl-xanthin**

Ausbeute: 53%, gelbliches Öl;

**7.1.b. Reduktion****3-(2-Aminoethyl)-7-benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin**

2,64 g 7-Benzyl-3-cyanomethyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei Raumtemperatur werden tropfenweise 5 ml Boran-

- 5 Dimethylsulfid-Komplex (2M-Lösung in THF) zugesetzt und bis zum vollständigen Umsatz weiter gerührt (4 Tage). Zur Zersetzung des überschüssigen Reduktionsreagenzes wird der Ansatz in einem Eisbad gekühlt und langsam mit Wasser versetzt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand (2,4 g eines gelben Öles) an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Meethanol 19:1). Ausbeute: 1,8 g (67%), gelbes Öl;

- 15 In analoger Art und Weise wurde u.a. hergestellt:

**3-(2-Aminoethyl)-7-benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin**

Ausbeute: 93%, farbloses Öl;

**7.1.c. Acylierung**

- 20 **3-(2-Acetamidoethyl)-7-benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin**

1,8 g 3-(2-Aminoethyl)-7-benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,64 ml Pyridin versetzt. Nach Kühlung auf 8-10°C werden 0,31 ml Acetylchlorid zugetropft und es wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 Stunden wird mit Wasser und 1N HCl (aq.) gewaschen, die

- 25 organische Phase abgetrennt und über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende farblose und amorphe Feststoff (2,0 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Meethanol 19:1) gereinigt. Ausbeute: 1,73 g (82%), farbloser, amorpher Feststoff;

- 30 In analoger Art und Weise wurde u.a. hergestellt:

**3-(2-Acetamidoethyl)-7-benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin**

Ausbeute: 36%, farbloses Öl;

7.2. Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 2:7-Benzyl-3-(2-carbamoylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

390 mg 7-Benzyl-3-(2-cyanoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 1,8 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (konz.) gelöst und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur

5 Aufarbeitung wird der Ansatz abgekühlt, mit 5 g Eis versetzt und 2 mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das verbleibende Rohprodukt (400 mg amorpher, farbloser Feststoff) wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 19:1) gereinigt. Ausbeute: 0,32 g (74%), amorpher,

10 farbloser Feststoff.

In entsprechender Art und Weise wurden u.a. erhalten:

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-carbamoylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 83%, farblose Kristalle; Schmp.: 180-181°C;

15

7-Benzyl-3-(2-carbamoylethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 97%, farbloser, amorpher Feststoff;

7.3.) Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 3:

20

7.3.a. Alkylierung7-Benzyl-3-(3-methoxypropyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

2,0 g 7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden

in 100 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 0,87 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wird auf 50°C

25 erhitzt und 20 min gerührt. Bei 40°C werden 6,0 mmol 3-Methoxypropylmesylat zugetropft. Nach Erwärmen auf 50°C wird 7 Stunden gerührt. Nach weiteren 16 Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum

30 abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt (2,8 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3) gereinigt.

Ausbeute: 1,85 g (79%), farbloses Öl;

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(3-methoxypropyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 50%, gelbes Öl;

7-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

0,5 g 7-Benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 10 ml

Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 0,19 g  $K_2CO_3$  wird auf 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise 2-Jodethanol (0,11 ml)

5 zugesetzt. Die erhaltene Suspension wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und die so erhaltene organische Phase mit Wasser gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 0,96 g (99%) eines gelben Öls, welches ohne

10 weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 99%, gelbes Öl;

15

**7.3.b. Halogenierung**7-Benzyl-3-(3-jod-propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

1,85 g 7-Benzyl-3-(3-methoxypropyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 40 ml Acetonitril gelöst und anschließend mit 8,8 g NaI und 3,12 ml

20 Trimethylchlorsilan versetzt. Die erhaltene Suspension wird zum Rückfluß erhitzt und so 3 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird die gelbe Suspension nach Abkühlen mit 100 ml Wasser verdünnt und 3 mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumthiosulfatlösung (10%-ig) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die verbleibenden 2,3 g eines

25 farblosen Öls werden zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Methanol 97:3). Ausbeute: 2,1 g (94%), farbloses Öl;

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(3-jod-propyl)-1-n-propyl-xanthin

30 Ausbeute: 90%, zähes, gelbliches Öl;

3-(2-Jodethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

2,21 g 3-(2-Hydroxyethyl)-7H-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden mit 12 ml Toluol, 1,19 g Tetrajodmethan und 0,59 g Triphenylphosphin zusammengegeben

35 und 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Ansatz mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und einmal mit Wasser und einmal mit Natriumthiosulfatlösung (10%-ig) gewaschen. Die organischen Phase wird anschließend über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und

der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan:Methanol 97:3).

Ausbeute: 2,25 g (76%), farbloser, amorpher Feststoff;

5 **8-(tert.-Butyl)-3-(2-jod-ethyl)-1-n-propyl-xanthin**

1,7 g 8-(tert.-Butyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 7 ml Dichlormethan gelöst, auf 5°C abgekühlt und nacheinander mit 1,7 g Triphenylphosphin und 0,8 g Jodcyan versetzt. Nach beendeter Zugabe wird langsam bis zum Rückfluß erhitzt, 8 Stunden bei konstanter Temperatur gerührt und

10 nach Abkühlen auf Raumtemperatur weitere 12 Stunden gerührt. Die Suspension wird mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organischen Phase wird anschließend über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand (3,4 g) an Kieselgel flashchromatographiert (Dichlormethan:Methanol 99:1).

15 Ausbeute: 0,8 g (34%), farbloser, amorpher Feststoff;

**7.3.c. Aminierung**

**7-Benzyl-3-(3-(N-morpholino)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin**

2,1 g 7-Benzyl-3-(3-jod-propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 110 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0,72 g Natriumhydrogencarbonat und 0,36 ml Morpholin auf 100°C erwärmt und 2 Stunden bei konstanter Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und die so erhaltene organische Phase mit Wasser gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach 25 Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 2,09 g eines hellbraunen Öls, welches zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert wird (Dichlormethan:Methanol 19:1). Ausbeute: 1,19 g (50%), gelbes Öl;

30 ▾ In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

**7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin**

Ausbeute: 68%, gelbliches Öl;

**7.4. Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 4:**

35 **7.4.a. Sulfidbildung**

**3-(2-(2-Hydroxyethyl)mercapto)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin**

Zu einer Lösung von 0,56 g KOH in 80 ml Ethanol werden langsam 2,25 g 3-(2-Jodethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin gegeben. Unter Rühren werden anschließend 0,32 ml 2-Mercaptoethanol zugetropft und der Ansatz wird 2 Stunden

zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der verbleibende Rückstand in 28 ml 2 N HCl (aq.) aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 2,1 g eines

5 hellbraunen Öls, welches zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert wird (Dichlormethan:Methanol 97:3). Ausbeute: 1,23 g (61%), weißes Öl;

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

8-(tert.-Butyl)-3-(2-(2-hydroxyethylmercapto)ethyl)-1-n-propyl-xanthin

10 Ausbeute: 69%, farbloses Öl;

**7.4.b. Sulfonbildung**

3-(2-(2-Hydroxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

2,9 g neutrales Aluminiumoxid werden mit 0,58 ml Wasser versetzt und solange

15 geschüttelt, bis ein feines Pulver entsteht. Anschließend werden 40 ml Dichlormethan, 5,27 g Oxon [= 2KHSO<sub>5</sub> x KHSO<sub>4</sub> x K<sub>2</sub>HSO<sub>4</sub>] und eine Lösung aus 1,23 g 3-(2-(2-Hydroxyethylmercapto)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin zugesetzt und die erhaltene Mischung wird 1,5 Stunden bis zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz nach Abkühlen filtriert, die abgetrennten Feststoffe 20 werden mit 300 ml Dichlormethan/Methanol (1:1) gründlich nachgewaschen und das erhaltene Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand (1,46 g) wird mit Ether verrieben und anschließend über eine Kieselgelsäule chromatographiert (Dichlormethan:Methanol 19:1).  
Ausbeute: 1,13 g (87%), farblose Kristalle; Schmp.: 220-222°C;

25

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

8-(tert.-Butyl)-3-(2-(2-hydroxyethylsulfonyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 19%, farblose Kristalle; Schmp.: 172-173°C;

30 3-(2-(2-Hydroxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin  
Ausbeute: 53%, farblose Kristalle; Schmp.: 182-184°C;

**7.4.c. Acylierung**

3-(2-(2-Acetyloxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

35 750 mg 3-(2-(2-Hydroxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 20 ml Dichlormethan suspendiert, mit 0,24 g Dimethylaminopyridin versetzt und auf 5°C abgekühlt. Bei 5-7°C werden tropfenweise 0,13 ml Acetylchlorid zugetropft. Nach einer weiteren Stunde bei konstanter Temperatur wird nach

Erwärmen auf Raumtemperatur noch eine Stunde nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum verbleiben 0,8 g des Rohprodukts, welches zur Reinigung an Kieselgel

5 chromatographiert wird (Dichlormethan:Methanol 97:3).

Ausbeute: 500 mg (60%), weiße Kristalle; Schmp.: 185-187°C;

In Analogie zu vorstehend genanntem Verfahren wurde u.a. hergestellt:

3-(2-(2-Acetyloxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

10 Ausbeute: 60%, farblose Kristalle; Schmp.: 170°C;

3-(2-(2-Acetyloxyethylsulfonyl)ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 38%, farblose Kristalle; Schmp.: 164-167°C;

15

### 7.5. Synthesebeispiele zu Stufe VII, Methodik 5:

#### **7.5.a. Alkylierung**

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-methoxycarbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin

20 5,0 g (14,7 mmol) 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 5,36 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden 19,6 mmol 3-Methansulfonyl-propionsäuremethylester bei Raumtemperatur zugegeben und anschließend auf 90-100°C erhitzt. Nach ca. 20 Stunden bei konstanter Temperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Rückstand in

25 25 Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3) gereinigt.

Ausbeute: 4,6 g (73%), gelbes Öl;

30

#### **7.5.b. Derivatisierung**

7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-carboxyethyl)-1-n-propyl-xanthin

4,6 g (10,8 mmol) 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-methoxycarbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und nacheinander unter Rühren mit

35 120 ml Wasser und 3,24 g LiOHxH<sub>2</sub>O versetzt. Nach ca. 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf etwa 5°C abgekühlt und mit 2N HCl (aq.) auf pH 5 eingestellt. Das organische Lösemittel wird im Vakuum weitgehend abdestilliert und die zurückbleibende wässrige Phase 2 mal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und

das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan: Methanol 90:10) gereinigt.  
Ausbeute: 3,1 g (88%), amorpher Feststoff;

- 5 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin  
0,7 g (1,7 mmol) 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-carboxyethyl)-1-n-propyl-xanthin werden in 20 ml Dimethylformamid aufgenommen und nacheinander mit 0,19 ml N-Methylpiperazin und 0,31 ml N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Bei Raumtemperatur werden anschließend 0,54 g TBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat) hinzugegeben. Nach ca. 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand in 100 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser (50 ml) und ges. NaCl-Lösung (50 ml aq.) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Ausbeute: 0,8 g (95%), gelbes Öl;
- 10
- 15

### 7.6. Hydrogenolyse von N-Benzylschutzgruppen

20 **Allgemeine Arbeitsvorschrift A:**

3,3 mmol N-Benzylverbindung werden in 80 ml Methanol gelöst und nacheinander mit 52 mmol Ammoniumformiat und 1,32 g Pearlman-Katalysator versetzt. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz bis zum vollständigen Umsatz bis zum Rückfluß erhitzt und heiß über Kieselgur abgesaugt. Das erhaltene Filtrat wird bis zur

- 25 Trockene eingeengt und der Rückstand, falls erforderlich, durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift B:**

- 30 0,01 Mol N-Benzylverbindung werden zusammen mit 0,5 g Palladium auf Aktivkohle oder Pearlman-Katalysator in Methanol, Tetrahydrofuran oder in Eisessig unter Druck und gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur bis zum vollständigen Umsatz hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand, falls erforderlich, durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt.

35

Nach diesen Verfahren wurden u. a. die folgenden Verbindungen erhalten:

3-(2-Acetamidoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 80 %; weiße Kristalle; Schmp.: 241-244°C; Methode A;  
Edukt: 3-(2-Acetamidoethyl)-7-benzyl-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;

5 3-(2-Acetamidoethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 99 %; weiße Kristalle; Schmp.: 194-195°C; Methode A;  
Edukt: 3-(2-Acetamidoethyl)-7-benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin;

3-(2-(N-Acetyl-N-methylamino)ethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin

10 Ausbeute: 61 %; weiße Kristalle; Schmp.: 149-152°C; Methode A;  
Edukt: 3-(2-(N-Acetyl-N-methylamino)ethyl)-7-benzyl-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin;

3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

15 Ausbeute: 89 %; weiße Kristalle; Schmp.: 260-261°C; Methode A;  
Edukt: 7-Benzyl-3-(2-carbamoylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;

8-(tert.-Butyl)-3-(2-Carbamoylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 82 %; weiße Kristalle; Schmp.: 233-234°C; Methode A;  
20 Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-carbamoylethyl)-1-n-propyl-xanthin;

3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 72 %; weiße Kristalle; Schmp.: 249-251°C; Methode A;  
Edukt: 7-benzyl-3-(2-carbamoylethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin;

8-(tert.-Butyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 89 %; amorpher, farbloser Feststoff; Methode A;  
Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-n-propyl-xanthin;

30

8-(tert.-butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 72 %; farbloser Feststoff; Schmp.: 161-163°C; Methode A;  
Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin;

35

8-(tert.-butyl)-3-(2-N-morpholinocarbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 65 %; farbloser Feststoff; Schmp.: 135-137°C; Methode A;  
Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-(N-morpholino)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin;

8-(tert.-butyl)-3-(2-N,N-dimethylaminocarbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 83 %; farbloser Feststoff; Schmp.: 176-178°C; Methode A;

Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(2-N,N-dimethylaminocarbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin;

5

3-(2-Hydroxyethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 40 %; amorpher, farbloser Feststoff; Methode B;

Edukt: 7-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;

10 3-(3-(N-Morpholino)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

Ausbeute: 59 %; farblose Kristalle; Schmp.: 206-207°C; Methode B;

Edukt: 7-Benzyl-3-(3-(N-morpholino)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin;

8-(tert.-Butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin

## 15 Ausbeute: 61 %; farblose Kristalle; Schmp.: 172-173°C; Methode B;

Edukt: 7-Benzyl-8-(tert.-butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin;

Gemäß den zuvor beschriebenen Verfahren oder in Anlehnung an Analogieverfahren können die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit  $R^1=n$ -Propyl und  $R^4$  oder  $R^5=$ Wasserstoff hergestellt werden:

5

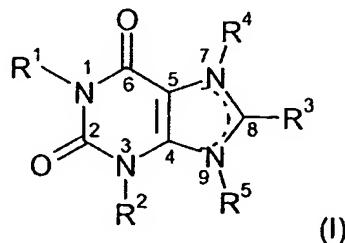
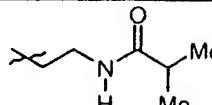
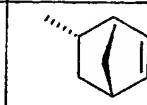
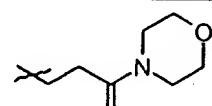
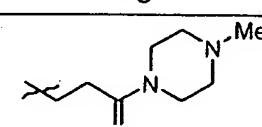
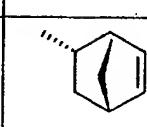
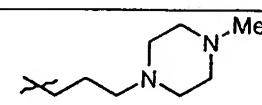
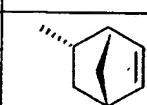
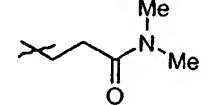
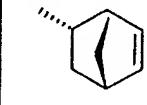
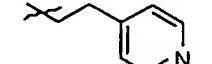
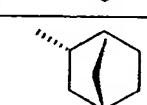
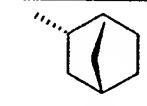
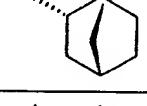
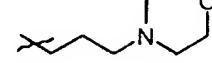
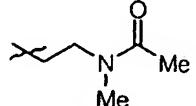
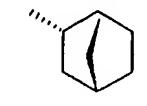
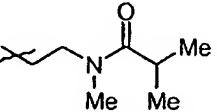
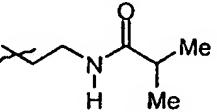
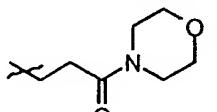
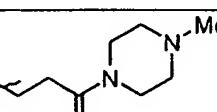
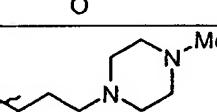
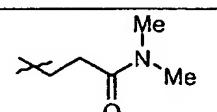
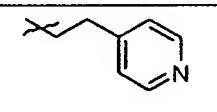
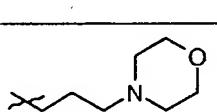
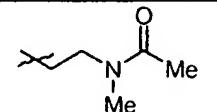
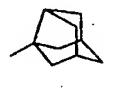


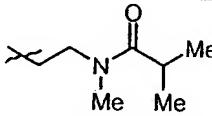
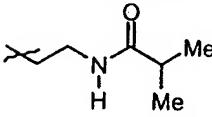
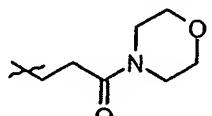
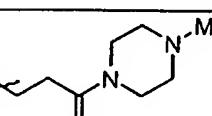
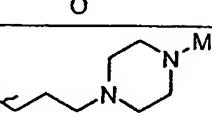
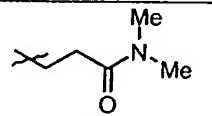
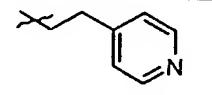
Tabelle 1:

Nr.	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	Chemische Bezeichnung
1	$-(CH_2)_2-SO_2-(CH_2)_2OAc$	-tert.-Butyl	3-(2-(2-Acetoxyethyl)-sulfonyl-ethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin
2	$-(CH_2)_2-SO_2-(CH_2)_2OH$	-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(2-hydroxyethyl)-sulfonyl-ethyl)-1-n-propyl-xanthin
3	$-(CH_2)_2-CONH_2$	-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-carbamoyl-ethyl)-1-n-propyl-xanthin
4	$-(CH_2)_2-NHAc$	-tert.-Butyl	3-(2-Acetamidoethyl)-8-(tert.-butyl)-1-n-propyl-xanthin
5		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(3-(N-morpholino)propyl)-1-n-propyl-xanthin
6		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-acetyl-N-methyl)aminoethyl)-1-n-propyl-xanthin
7		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-isopropyl-N-methyl)aminoethyl)-1-n-propyl-xanthin
8		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-isopropyl)aminoethyl)-1-n-propyl-xanthin

Nr.	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	Chemische Bezeichnung
9		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N-morpholino)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin
10		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin
11		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-1-n-propyl-xanthin
12		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(N,N-dimethylamino)carbonylethyl)-1-n-propyl-xanthin
13		-tert.-Butyl	8-(tert.-Butyl)-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin
14			3-(2-(2-Acetoxyethyl)sulfonyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
15			3-(2-(2-Hydroxyethyl)sulfonyl-ethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
16			3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
17			3-(2-Acetamidoethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
18			3-(3-N-Morpholinopropyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
19			3-(2-(N-Acetyl-N-methyl)aminoethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
20			3-(2-(N-Isopropionyl-N-methyl)aminoethyl)-8-(1(R)-2-endo-5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Nr.	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	Chemische Bezeichnung
21			3-(2-(N-Isopropionyl)aminoethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
22			3-(2-(N-Morpholino)carbonylethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
23			3-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
24			3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
25			3-(2-(N,N-Dimethyl-amino)carbonylethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -5-norbornen-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
26			8-(1(R)-2- <i>endo</i> -5-Norbornen-2-yl)-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-1-n-propyl-xanthin
27	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OAc		3-(2-(2-Acetoxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		3-(2-(2-Hydroxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
29	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>		3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHAc		3-(2-Acetamidoethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
31			3-(3-N-Morpholinopropyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
32			3-(2-(N-Acetyl-N-methyl)aminoethyl)-8-(1(R)-2- <i>endo</i> -norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin

Nr.	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	Chemische Bezeichnung
33			3-(2-(N-Isopropionyl-N-methyl)aminoethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
34			3-(2-N-Isopropionylaminoethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
35			3-(2-(N-Morpholinocarbonyl)ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
36			3-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)carbonyl)ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
37			3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
38			3-(2-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)ethyl)-8-(1(R)-2-endo-norbornan-2-yl)-1-n-propyl-xanthin
39			8-(1(R)-2-endo-Norbornan-2-yl)-1-n-propyl-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-xanthin
40	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$		3-(2-(2-Acetoxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
41	$-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$		3-(2-(2-Hydroxyethyl)sulfonylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
42	$-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$		3-(2-Carbamoylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
43	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHAc}$		3-(2-(2-Acetamidoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
44			3-(3-(N-Morpholinopropyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
45			3-(2-(N-Acetyl-N-methyl)aminoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin

Nr.	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	Chemische Bezeichnung
46			3-(2-(N-Isopropionyl-N-methylaminoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
47			3-(2-(N-Isopropionylaminoethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
48			3-(2-(N-Morpholino)carbonylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
49			3-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)carbonylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
50			3-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)propyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
51			3-(2-(N,N-Dimethylamino)carbonylethyl)-8-(1-noradamantyl)-1-n-propyl-xanthin
52			8-(1-Noradamantyl)-1-n-propyl-3-(2-(4-pyridyl)ethyl)-xanthin

Die Strukturen von Verbindungen (I) nach Tabelle 1 sind durch

5 NMR-Spektroskopie bestätigt worden. Im Folgenden sind NMR-spektroskopische Daten ausgewählter Verbindungen zusammengefaßt:

#### Beispiel (1)

1H-NMR (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 12.2 (1H, s, broad, NH); 4.64, 4.55 (4H, 10 2m, OCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.99 (2H, m, NCH<sub>2</sub>); 3.59 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.09 (3H, s, CH<sub>3</sub>C=O); 1.69 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.48 (9H, s, t-Butyl); 0.86 (3H, t, J=6.5Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### Beispiel (3)

15 1H-NMR (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 12.95 (1H, s, broad, NH); 7.38, 6.89 (2H, 2s, broad, CONH<sub>2</sub>); 4.15 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.82 (2H, t, J=6.0Hz,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ); 2.50 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ); 1.55 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.33 (9H, s, t-Butyl); 0.86 (3H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### Beispiel (6)

5  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 13.0 (1H, s, broad, NH); 4.14 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.83 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ -); 3.63 (2H, m,  $\text{NHCH}_2$ -); 2.81, 2.98 (3H, 2s, N-CH<sub>3</sub>); 1.83, 1.69, (3H, 2s,  $\text{CH}_3\text{C=O}$ ); 1.52 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.36, 1.35 (9H, 2s, t-Butyl); 0.87 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

10 Beispiel (7)

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 12.8 (1H, s, broad, NH); 4.11 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.82 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ); 3.65 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ); 3.02, 2.83 (3H, 2s, N-CH<sub>3</sub>); 2.55 (1H, m,  $\text{CHC=O}$ ); 1.56 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.33 (9H, s, t-Butyl); 0.87 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 0.81, 0.66 (6H, 2d,  $J=6\text{Hz}$ , -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

15

### Beispiel (8)

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 12.9 (1H, s, broad, NH); 7.7 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ , NH); 4.03 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.82 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ -); 3.40 (2H, m,  $\text{NHCH}_2$ -); 2.15 (1H, m,  $\text{CHC=O}$ ); 1.56 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.32 (9H, s, t-Butyl); 20 0.85 (9H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### Beispiel (9)

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 13.0 (1H, s, broad, NH); 4.18 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.83 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ -); 3.53 (8H, m, Morpholin-H); 2.73 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ); 1.56 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.34 (9H, s, t-Butyl); 0.86 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### Beispiel (10)

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 13.0 (1H, s, broad, NH); 4.16 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.83 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ -); 3.47, 2.72 (8H, m, Piperazin-H); 2.25 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ); 2.17 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); 1.55 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.34 (9H, s, t-Butyl); 0.86 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### Beispiel (11)

35  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 13.0 (1H, s, broad, NH); 4.17 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.83 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ -); 2.99, 2.79 (6H, 2s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.71 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ); 1.56 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.34 (9H, s, t-Butyl); 0.87 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Beispiel (12)**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 12.9 (1H, s, broad, NH); 8.38, 7.17 (4H, 2m, 4-Pyridyl); 4.26 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.81 (2H, m, NCH<sub>2</sub>-); 3.02 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-pyridyl); 1.51 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.29 (9H, s, t-Butyl); 0.83 (3H, t, 5 J=7.5Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Beispiel (25)**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 13.2 (1H, s, broad, NH); 4.45, 4.35 (4H, 2m, OCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.83 (2H, m, NCH<sub>2</sub>); 3.62 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 10 3.22 - 0.95 (11H, m, Norbornanyl); 2.01 (3H, s, CH<sub>3</sub>C=O); 1.61 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.86 (3H, t, J=7.5Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Beispiel (26)**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 13.1 (1H, s, broad, NH); 5.17 (1H, s, 15 broad, OH); 4.45 (2H, 2m, OCH<sub>2</sub>); 3.80 (4H, 2m, 2xNCH<sub>2</sub>); 3.56, 3.42 (4H, 2m, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 3.22 - 0.95 (11H, m, Norbornanyl); 1.62 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.86 (3H, t, J=7.5Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Beispiel (27)**

20 <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 13.05 (1H, s, broad, NH); 7.38, 6.87 (2H, 2s, broad, CONH<sub>2</sub>); 4.17 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.82 (2H, t, J=6.0Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>); 3.20 (1H, m, C\*H); 2.50 (2H, t, J=6.0Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>); 1.56 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.62 - 0.95 (10H, m, Norbornanyl-H); 0.86 (3H, t, J=6.5Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

25

**Beispiel (37)**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.35 (1H, s, broad, NH); 4.63 (2H, t, J=6.0Hz, -CH<sub>2</sub>-OH); 4.56 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.00 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-); 3.57 (4H, t, J=6.0Hz, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.81 - 1.67 (13H, m, Noradamantyl-H); 2.09 30 (3H, s, -COCH<sub>3</sub>); 1.70 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.95 (3H, t, J=6.5Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Beispiel (38)**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.20 (1H, s, broad, NH); 4.62 (2H, t, 35 J=6.0Hz, -CH<sub>2</sub>-OH); 4.15 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.96 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-); 3.80 (1H, t, J=6.0Hz, -OH); 3.70 (2H, t, J=6.0Hz, HO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-); 3.44 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-); 2.71 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.81 - 1.67 (13H, m, Noradamantyl-H); 0.96 (3H, t, J=6.5Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Beispiel (39)**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 13.06 (1H, s, broad, NH); 7.38, 6.89 (2H, 2s, broad, CONH<sub>2</sub>); 4.14 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.83 (2H, t, J=6.0Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>); 2.50 (2H, t, J=6.0Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>); 2.66 - 1.57 (13H, m, 5 Noradamantyl-H); 0.86 (3H, t, J=6.5Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Beispiel (40)**

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz; DMSO-d6):  $\delta$  [ppm] = 13.00 (1H, s, broad, NH); 7.83 (1H, t, J=4.5Hz, NHAc); 4.02 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.83 (2H, t, J=6.0Hz, 10 NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHAc); 3.17 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHAc); 1.63 (3H, s, NHCOCH<sub>3</sub>); 1.52 (2H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.62 - 1.58 (13H, m, Noradamantyl-H); 0.87 (3H, t, J=6.5Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

15 In Tabelle 2 sind die für einige erfindungsgemäße Verbindungen erhaltenen Rezeptorbindungswerte zusammengefaßt.

**Tabelle 2:**

Beispiel-Nr.:	K <sub>i</sub> A <sub>1</sub> [nM]	K <sub>i</sub> A <sub>2</sub> [nM]	K <sub>i</sub> A <sub>2</sub> / K <sub>i</sub> A <sub>1</sub> [nM]
3	15.8	2330	147
27	12	1780	148
28	9.4	4670	496
29	3.1	1445	466
41	8.7	2020	230
42	3.0	741	247

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen,

25 Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder 30 Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose

Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten

- 5 hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus
- 10 mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen

können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder

- 15 Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

20

20 Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalosalzen der Ethyldiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

25

25 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

30

30 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

- 35 Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10 - 300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
5	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	<u>5 mg</u>
10		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet.

15 Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
20	Wirkstoff	80 mg
	Maisstärke	190 mg
	Milchzucker	55 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
25	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
		400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C)	<u>Dragées</u>	<u>pro Dragée</u>
	Wirkstoff	5 mg
	Maisstärke	41,5 mg
	Milchzucker	30 mg
5	Polyvinylpyrrolidon	3 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut  
 10 gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf  
 15 bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

D)	<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
	Wirkstoff	50 mg
20	Maisstärke	268,5 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		320 mg

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die  
 25 feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magensiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

E)	<u>Ampullenlösung</u>	
30	Wirkstoff	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser  
 35 gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

52

F) Suppositorien

Wirkstoff	50	mg
Adeps solidus	<u>1650</u>	mg
	1700	mg

5

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

10 G) orale Suspension

Wirkstoff	50	mg
Hydroxyethylcellulose	50	mg
Sorbinsäure	5	mg
Sorbit (70%ig)	600	mg
15 Glycerin	200	mg
Aroma	15	mg
Wasser ad	5	ml

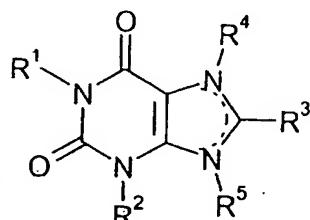
Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren

20 Hydroxyethylcellulose gelöst. Nach Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Substanz zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert.

25

## Patentansprüche

## 1) Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

(I)

wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig vorhanden sein können und

10

worin R<sup>1</sup> nicht gleichzeitig die Bedeutung von R<sup>2</sup> aufweisen kann und die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie folgt definiert sind:

15 R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl;

20 R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch -OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist;

25

R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

30 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann, oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

35

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>9</sup> oder

-OCOR<sup>9</sup> substituiert sein kann;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>;

5 R<sup>8</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>

oder

10 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6  
gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff  
enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert  
sein kann;

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

15 bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer  
Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie  
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen  
Säureadditionssalze.

20 2) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,  
worin

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Allyl oder Propargyl;

25 R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch  
-OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert  
ist;

30 R<sup>2</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch  
einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring  
substituiert ist, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome ausgewählt aus der  
Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls  
durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

35 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann, oder gegebenenfalls  
durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl,  
Adamantyl oder Noradamantyl;

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;

5 R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiert sein kann;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> Wasserstoff, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>

10

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

15

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

25 3) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

30 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist;

35 R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch einen C-verknüpften 5 oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

15      R<sup>3</sup>      C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch OH substituiert sein kann oder gegebenenfalls durch Methyl oder OH substituiertes Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

20      R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl;

25      R<sup>6</sup>      C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiert sein kann;

30      R<sup>7</sup>      Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>;

35      R<sup>8</sup>      Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>  
oder  
R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

40      R<sup>9</sup>      Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl  
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

45

50      4)      Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin

55      R<sup>1</sup>      C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

60      R<sup>2</sup>      C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OCOR<sup>9</sup>, -COOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -OCH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist;

65      R<sup>2</sup>      C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält

57

und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

5 R<sub>3</sub> ein iso-Butyl- oder tert.-Butyl-Rest, Norbornanyl, Norbornenyl, Adamantyl oder Noradamantyl;

R<sub>4</sub> oder R<sub>5</sub> Wasserstoff;

10 R<sub>6</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, das durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiert sein kann;

R<sub>7</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>;

R<sub>8</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -COR<sup>9</sup> oder -COOR<sup>9</sup>

15 oder

R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6 gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

20 R<sup>9</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen

25 Säureadditionssalze.

5) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

30 R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl oder Propyl;

R<sup>2</sup> ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Rest, der durch -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert ist;

35 R<sup>2</sup> ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butyl-Rest, der durch einen C-verknüpften 5 oder 6 gliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist, der

ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält;

15 R<sup>3</sup> tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

5 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff;

10 R<sup>6</sup> gegebenenfalls durch -OR<sup>9</sup> oder -OCOR<sup>9</sup> substituiertes Methyl, Ethyl oder Propyl;

15 R<sup>7</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR<sup>9</sup>

20 15 oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5 oder 6gliedrigen Ring, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff oder Stickstoff enthalten und gegebenenfalls durch Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

25 20 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

6) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

18 R<sup>1</sup> Propyl;

5 R<sup>2</sup> ein Methyl-, Ethyl- oder Propyl-Rest, der durch -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sup>9</sup>,  
-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OR<sup>9</sup>,  
-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCOR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, Pyridyl oder  
Pyrimidyl substituiert ist;

10 R<sup>3</sup> tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff;

15 R<sup>7</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -COR<sup>9</sup>

oder

20 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> bilden gemeinsam mit dem Stickstoff einen Piperidinyl-,  
Morpholinyl-, Pyrrolyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperazinyl-Ring, der  
gegebenenfalls durch Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

25 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl;  
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer  
Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie  
gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen  
Säureadditionssalze.

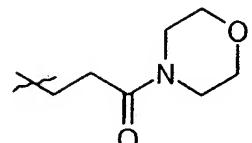
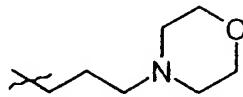
7) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

R<sup>1</sup> Propyl;

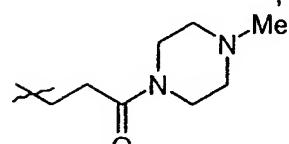
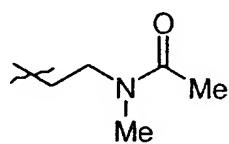
5

R<sup>2</sup> ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe

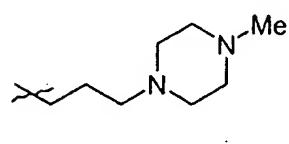
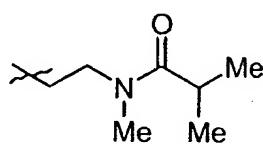
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAc,



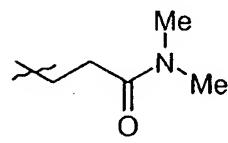
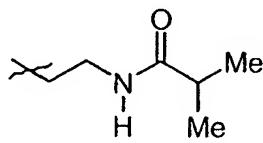
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH,



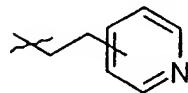
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>,



-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHAc,



oder



R<sup>3</sup> tert.-Butyl, Norbornanyl, Norbornenyl oder Noradamantyl;

10 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen

15 Säureadditionssalze.

61

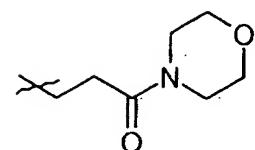
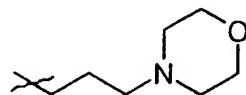
8) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin

$R^1$  Propyl;

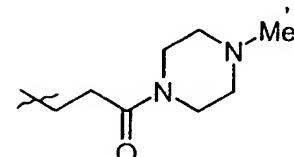
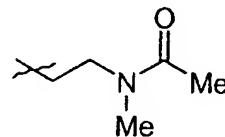
5

$R^2$  ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe

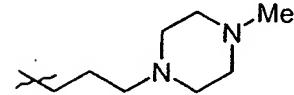
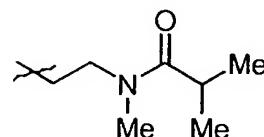
$-(CH_2)_2-SO_2-(CH_2)_2OAc,$



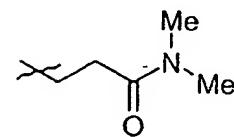
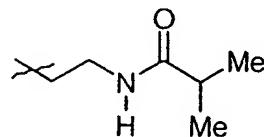
$-(CH_2)_2-SO_2-(CH_2)_2OH,$



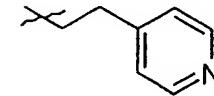
$-(CH_2)_2-CONH_2,$



$-(CH_2)_2-NHAc,$



oder



$R^3$  tert.-Butyl, Norbornanyl oder Noradamantyl;

10  $R^4$  oder  $R^5$  Wasserstoff,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

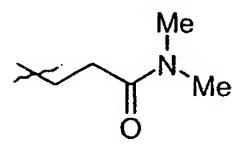
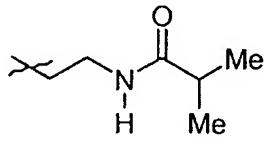
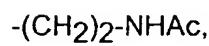
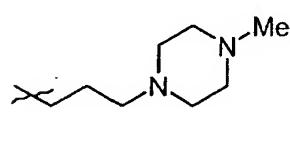
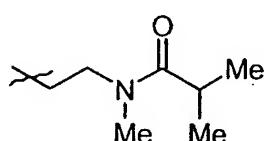
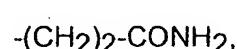
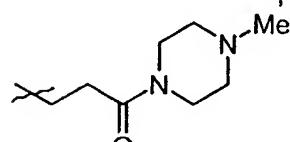
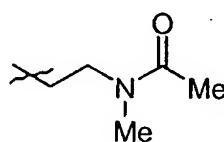
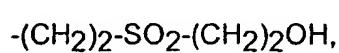
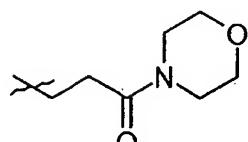
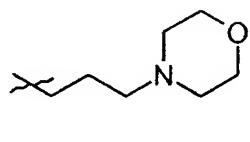
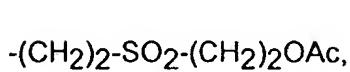
15

9) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin

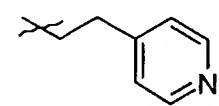
R<sup>1</sup> Propyl;

5

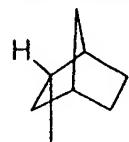
R<sup>2</sup> ein Rest, ausgewählt aus der Gruppe



oder



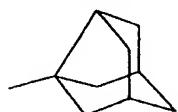
R<sup>3</sup> tert.-Butyl, ein Rest der Formel



(= 1(R)-2-endo-Norbornan-2-yl) oder

10

ein Rest der Formel



(= 1-Noradamantyl);

R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff,

15

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

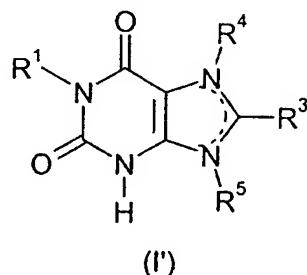
10) Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel.

10) Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung.

15) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

15) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I')

20



worin

die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I) die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste  $R^4$  und  $R^5$  nicht gleichzeitig vorhanden sein können und

worin

30 die Reste  $R^1$  und  $R^3$  wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind und

worin

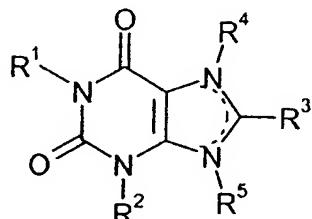
$R^4$  oder  $R^5$  Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten.

64

durch Umsetzung mit einem Elektrophil unter basischen, neutralen oder unter katalytischen Bedingungen entweder

a) direkt in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)

5



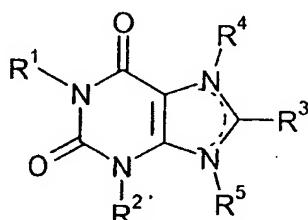
(I)

worin die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind und worin R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten, überführt und anschließend die Benzyl- bzw. die Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl-Gruppe unter hydrogenolytischen Bedingungen entfernt;

10

oder

15 b) zunächst in eine Verbindung der allgemeinen Formel (I'')



(I'')

worin die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind, worin R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Benzyl oder Mono-, Di- oder Trimethoxybenzyl bedeuten und

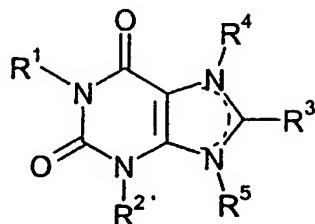
20

worin

25 R<sup>2</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest steht, der durch CN, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, -O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> oder -O-SO<sub>2</sub>-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>3</sub> substituiert ist,

30 überführt, und diese anschließend durch Analogieverfahren in die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 umwandelt.

## 14) Verbindungen der allgemeinen Formel (I'')



(I'')

5 wobei die gestrichelte Linie zwischen den Stickstoffatomen der allgemeinen Formel (I'') die Existenz einer Doppelbindung in einer von zwei möglichen Positionen beschreibt, sodaß die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> nicht gleichzeitig vorhanden sein können,  
 10 worin die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> wie in einem der Ansprüche 1 bis 9 definiert sind und worin

15 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-Rest, der durch CN, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, -O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> oder -O-SO<sub>2</sub>-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>3</sub> substituiert ist;

20 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze zur Herstellung von Wirkstoffen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.

15) Verbindungen der allgemeinen Formel (I'') gemäß Anspruch 14, wörin

25 R<sup>2</sup> Wasserstoff oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-Rest, der durch CN, Chlor, Brom, Iod, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, -O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> oder -O-SO<sub>2</sub>-(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH<sub>3</sub> substituiert ist;

30 R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Wasserstoff, Benzyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Methoxy substituiertes Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze zur Herstellung von Wirkstoffen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/02458

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 : C07D473/06 A61K31/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 : C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 290 782 A (SUZUKI FUMIO ET AL) 1 March 1994 (01.03.94) *page cp.25,26,30,35 (eg.20,25,32) Column 13/14, ref. eg. Column 38* the whole document	1-15
X	WO 94 16702 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK ;TOMARU ATSUSHI (JP); KISHIBAYASHI NOBUYUKI () 4 August 1994 (04.08.94) * see page 7, e.g. 0,P,T; page 8, e.g. AB,A A and page 9, e.g. AG, AH* the whole document	1-15
X	EP 0 415 456 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 6 March 1991 (06.03.91) *see column 28-32, figures 20-29, in particular Figures 20 and 25* the whole document	1-15
-/-		

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 12 August 1999 (12.08.99)	Date of mailing of the international search report 03 September 1999 (03.09.99)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Stellmach, J Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/02458

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 03456 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE); KUEFNER MU) 17 February 1994 (1994-02-17) the whole document ----	1-15
X	JACOBSON K A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: PHARMACOLOGY, STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS, AND THERAPEUTIC POTENTIAL" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 3, 7 February 1992 (1992-02-07), pages 407-422, XP002038897 ISSN: 0022-2623 the whole document ----	1-15
X	EP 0 374 808 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 June 1990 (1990-06-27) the whole document ----	1-15
Y	EP 0 560 354 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 15 September 1993 (1993-09-15) the whole document ----	1-15
Y	WO 92 00297 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;WALTHER RUTH & HF (DE); BOEHRINGER INGEL) 9 January 1992 (1992-01-09) the whole document ----	1-15
Y	WO 94 00452 A (MALESCI SAS ;TOJA EMILIO (IT); BONACCHI GRAZIANO (IT)) 6 January 1994 (1994-01-06) the whole document ----	1-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5290782	A 01-03-1994	US 5525607 A		11-06-1996
		CA 2061544 A		26-08-1992
		EP 0501379 A		02-09-1992
		JP 5059056 A		09-03-1993
		AT 139778 T		15-07-1996
		CA 2024381 A,C		02-03-1991
		CY 2069 A		11-09-1998
		DE 69027562 D		01-08-1996
		DE 69027562 T		20-02-1997
		DK 415456 T		29-07-1996
		EP 0415456 A		06-03-1991
		ES 2091212 T		01-11-1996
		GR 3020715 T		30-11-1996
		HK 1000600 A		09-04-1998
		JP 1971274 C		27-09-1995
		JP 3173889 A		29-07-1991
		JP 6102662 B		14-12-1994
WO 9416702	A 04-08-1994	NONE		
EP 0415456	A 06-03-1991	AT 139778 T		15-07-1996
		CA 2024381 A,C		02-03-1991
		CY 2069 A		11-09-1998
		DE 69027562 D		01-08-1996
		DE 69027562 T		20-02-1997
		DK 415456 T		29-07-1996
		ES 2091212 T		01-11-1996
		GR 3020715 T		30-11-1996
		HK 1000600 A		09-04-1998
		JP 1971274 C		27-09-1995
		JP 3173889 A		29-07-1991
		JP 6102662 B		14-12-1994
		US 5525607 A		11-06-1996
		US 5290782 A		01-03-1994
WO 9403456	A 17-02-1994	AU 681348 B		28-08-1997
		AU 4707193 A		03-03-1994
		BG 99489 A		31-01-1996
		CA 2140883 A		17-02-1994
		CN 1086818 A,B		18-05-1994
		CZ 9500348 A		18-10-1995
		DE 4325254 A		17-02-1994
		EP 0654033 A		24-05-1995
		FI 950542 A		08-02-1995
		HU 65734 A		28-07-1994
		IL 106624 A		26-01-1999
		JP 8500344 T		16-01-1996
		MX 9304819 A		28-02-1994
		NO 950497 A		07-04-1995
		NZ 254804 A		29-01-1997
		PL 307397 A		15-05-1995
		SG 55038 A		21-12-1998
		SK 18595 A		11-07-1995
		US 5719279 A		17-02-1998
		ZA 9305762 A		16-06-1994
EP 0374808	A 27-06-1990	DE 3843117 A		28-06-1990
		AT 136897 T		15-05-1996

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

## Information on patent family members

National Application No

PCT/EP 99/02458

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0374808	A	AU	637990 B	17-06-1993
		AU	4707289 A	28-06-1990
		BG	61669 B	27-02-1998
		CA	2006387 A	22-06-1990
		DD	290421 A	29-05-1991
		DE	8817122 U	04-02-1993
		DE	58909657 D	23-05-1996
		DK	652689 A	23-06-1990
		ES	2086313 T	01-07-1996
		FI	96513 B	29-03-1996
		GR	3019733 T	31-07-1996
		HR	940724 A	30-06-1997
		IE	74205 B	16-07-1997
		IL	92829 A	31-12-1995
		JP	2565576 B	18-12-1996
		MX	9203618 A	01-09-1992
		NO	173502 C	22-12-1993
		NZ	231901 A	23-12-1993
		PL	162877 B	31-01-1994
		PT	92658 A,B	29-06-1990
		SG	46380 A	20-02-1998
		SI	8912423 A,B	30-04-1998
		SK	719789 A	02-12-1998
		RU	2057752 C	10-04-1996
		US	5532368 A	02-07-1996
		US	5696124 A	09-12-1997
		US	5688802 A	18-11-1997
		US	5175291 A	29-12-1992
		YU	242389 A	31-10-1991
EP 0560354	A	15-09-1993	CA	2091553 A
			JP	6016668 A
			US	5342841 A
WO 9200297	A	09-01-1992	DE	4019892 A
			CA	2064742 A
			EP	0487673 A
			JP	5501265 T
			US	5641784 A
WO 9400452	A	06-01-1994	IT	1258944 B
			AU	4323493 A
			CN	1082546 A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 99/02458

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 6 C07D473/06 A61K31/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 290 782 A (SUZUKI FUMIO ET AL) 1. März 1994 (1994-03-01) * siehe cp.25,26,30,35 ( ex.20,25,32 ) Sp.13/14, ref.ex. Sp. 38 * das ganze Dokument ---	1-15
X	WO 94 16702 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK ;TOMARU ATSUSHI (JP); KISHIBAYASHI NOBUYUKI () 4. August 1994 (1994-08-04) * siehe S.7, ex. 0, P, T ; S.8, ex. AB,AA und S. 9, ex. AG,AH * das ganze Dokument ---	1-15
X	EP 0 415 456 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 6. März 1991 (1991-03-06) * siehe S. 28-32, B. 20-29, insbesondere B. 20 u. 25 * das ganze Dokument ---	1-15
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

12. August 1999

03/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stellmach, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 99/02458

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 03456 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE); KUEFNER MU) 17. Februar 1994 (1994-02-17) das ganze Dokument	1-15
X	JACOBSON K A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: PHARMACOLOGY, STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS, AND THERAPEUTIC POTENTIAL" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, Nr. 3, 7. Februar 1992 (1992-02-07), Seiten 407-422, XP002038897 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument	1-15
X	EP 0 374 808 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. Juni 1990 (1990-06-27) das ganze Dokument	1-15
Y	EP 0 560 354 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 15. September 1993 (1993-09-15) das ganze Dokument	1-15
Y	WO 92 00297 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;WALTHER RUTH & HF (DE); BOEHRINGER INGEL) 9. Januar 1992 (1992-01-09) das ganze Dokument	1-15
Y	WO 94 00452 A (MALESCI SAS ;TOJA EMILIO (IT); BONACCHI GRAZIANO (IT)) 6. Januar 1994 (1994-01-06) das ganze Dokument	1-15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
US 5290782	A 01-03-1994	US 5525607	A	11-06-1996	
		CA 2061544	A	26-08-1992	
		EP 0501379	A	02-09-1992	
		JP 5059056	A	09-03-1993	
		AT 139778	T	15-07-1996	
		CA 2024381	A,C	02-03-1991	
		CY 2069	A	11-09-1998	
		DE 69027562	D	01-08-1996	
		DE 69027562	T	20-02-1997	
		DK 415456	T	29-07-1996	
		EP 0415456	A	06-03-1991	
		ES 2091212	T	01-11-1996	
		GR 3020715	T	30-11-1996	
		HK 1000600	A	09-04-1998	
		JP 1971274	C	27-09-1995	
		JP 3173889	A	29-07-1991	
		JP 6102662	B	14-12-1994	
WO 9416702	A 04-08-1994	KEINE			
EP 0415456	A 06-03-1991	AT 139778	T	15-07-1996	
		CA 2024381	A,C	02-03-1991	
		CY 2069	A	11-09-1998	
		DE 69027562	D	01-08-1996	
		DE 69027562	T	20-02-1997	
		DK 415456	T	29-07-1996	
		ES 2091212	T	01-11-1996	
		GR 3020715	T	30-11-1996	
		HK 1000600	A	09-04-1998	
		JP 1971274	C	27-09-1995	
		JP 3173889	A	29-07-1991	
		JP 6102662	B	14-12-1994	
		US 5525607	A	11-06-1996	
		US 5290782	A	01-03-1994	
WO 9403456	A 17-02-1994	AU 681348	B	28-08-1997	
		AU 4707193	A	03-03-1994	
		BG 99489	A	31-01-1996	
		CA 2140883	A	17-02-1994	
		CN 1086818	A,B	18-05-1994	
		CZ 9500348	A	18-10-1995	
		DE 4325254	A	17-02-1994	
		EP 0654033	A	24-05-1995	
		FI 950542	A	08-02-1995	
		HU 65734	A	28-07-1994	
		IL 106624	A	26-01-1999	
		JP 8500344	T	16-01-1996	
		MX 9304819	A	28-02-1994	
		NO 950497	A	07-04-1995	
		NZ 254804	A	29-01-1997	
		PL 307397	A	15-05-1995	
		SG 55038	A	21-12-1998	
		SK 18595	A	11-07-1995	
		US 5719279	A	17-02-1998	
		ZA 9305762	A	16-06-1994	
EP 0374808	A 27-06-1990	DE 3843117	A	28-06-1990	
		AT 136897	T	15-05-1996	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0374808 A		AU	637990 B	17-06-1993
		AU	4707289 A	28-06-1990
		BG	61669 B	27-02-1998
		CA	2006387 A	22-06-1990
		DD	290421 A	29-05-1991
		DE	8817122 U	04-02-1993
		DE	58909657 D	23-05-1996
		DK	652689 A	23-06-1990
		ES	2086313 T	01-07-1996
		FI	96513 B	29-03-1996
		GR	3019733 T	31-07-1996
		HR	940724 A	30-06-1997
		IE	74205 B	16-07-1997
		IL	92829 A	31-12-1995
		JP	2565576 B	18-12-1996
		MX	9203618 A	01-09-1992
		NO	173502 C	22-12-1993
		NZ	231901 A	23-12-1993
		PL	162877 B	31-01-1994
		PT	92658 A, B	29-06-1990
		SG	46380 A	20-02-1998
		SI	8912423 A, B	30-04-1998
		SK	719789 A	02-12-1998
		RU	2057752 C	10-04-1996
		US	5532368 A	02-07-1996
		US	5696124 A	09-12-1997
		US	5688802 A	18-11-1997
		US	5175291 A	29-12-1992
		YU	242389 A	31-10-1991
EP 0560354 A	15-09-1993	CA	2091553 A	13-09-1993
		JP	6016668 A	25-01-1994
		US	5342841 A	30-08-1994
WO 9200297 A	09-01-1992	DE	4019892 A	02-01-1992
		CA	2064742 A	23-12-1991
		EP	0487673 A	03-06-1992
		JP	5501265 T	11-03-1993
		US	5641784 A	24-06-1997
WO 9400452 A	06-01-1994	IT	1258944 B	08-03-1996
		AU	4323493 A	24-01-1994
		CN	1082546 A	23-02-1994

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**